

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation  
(AMED-CREST) “Creation of Basic Medical Technologies to Clarify and  
Control the Mechanisms Underlying Chronic Inflammation” research area
- 研究開発課題名 : (日本語) 慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤  
(英語) Structural basis for the pathogenic disease mechanisms caused by chronic  
inflammation
- 研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻・教授・濡木理  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of  
Tokyo, Professor, Osamu Nureki
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 脂質メディエーターによる慢性炎症惹起機構の解明  
開発課題名 : (英語) The mechanism of chronic inflammation evoked by lipid mediator
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院薬学研究科・教授・青木淳賢  
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University • Professor • Junken  
Aoki
- 分担研究 (日本語) 脱ユビキチン化酵素による NF- $\kappa$ B 制御の分子基盤  
開発課題名 : (英語) Molecular basis for deubiquitinase-mediated NF- $\kappa$ B regulation  
研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学・教授・徳永文稔  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pathobiochemistry, Graduate School of Medicine,  
Osaka City University, Professor, Fuminori Tokunaga

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

脂質炎症グループ（東北大学 青木教授のグループ）は、リゾリン脂質に着目した研究を行った。まずリゾフォスファチジン酸（LPA）を産生する ATX に始まり、これとおなじ Enpp ファミリーの酵素、Enpp1、Enpp6 についても、濡木グループの構造解析の結果に基づいて、変異体解析やノックアウトマウスの解析を行なった。さらに、新規リゾリン脂質性のメディエーターとして極性頭部にアミノ酸であるセリン残基を有するリゾリン脂質（リゾホスファチジルセリン：LysoPS）に特異的に反応する G タンパク質共役型受容体（GPCR）を複数同定し、LPS<sub>1</sub>/GPR34、LPS<sub>2</sub>/P2Y10、LPS<sub>3</sub>/GPR174、LPS<sub>2L</sub> と命名した。これらの GPCR はすべて構造上 P2Y ファミリーに属する。P2Y ファミリーのメンバーの多くの GPCR は ATP などの核酸系の分子を認識することがこれまで報告されており、ATP などの核酸は炎症時細胞等にダメージが与えられると細胞から放出され、慢性疼痛や慢性炎症に機能を持っていると考えられている。青木チームは、LysoPS がどこで機能するかをこれまで解析するために、高感度質量分析計（LC-MS/MS）を用いた LysoPS の検出、LysoPS の受容体の解析を行ってきた。その結果、（1）LysoPS は通常の状態では個体中でほとんど検出されないが、炎症反応でそのレベルが急激に上昇すること、（2）LysoPS 受容体はミクログリア・単球系（LPS<sub>1</sub>）と T・B リンパ球（LPS<sub>2</sub>、LPS<sub>3</sub>、LPS<sub>2L</sub>）に局限して発現することを見出してきた。特に、T リンパ球では T 細胞受容体を介した刺激が LPS<sub>2</sub>、LPS<sub>3</sub>、LPS<sub>2L</sub> の発現を著しく増大させることから LPS<sub>2</sub>、LPS<sub>3</sub>、LPS<sub>2L</sub> は活性化 T・B リンパ球で機能すると考えられる。また、これらの GPCR は G タンパク質の中で、G $\alpha_{12/13}$  ともつばら共役する。最近、T 細胞特異的な G $\alpha_{12/13}$  ダブル KO マウスが作製され、このマウスでは T 細胞の接着性、増殖性が亢進し免疫機能が増強されていることが報告された。従って、T 細胞上に発現する何らかの G $\alpha_{12/13}$  と共役する GPCR が存在し、そのリガンドはその GPCR を介して T 細胞の接着性、増殖性を抑制する、すなわち免疫機能を抑制するものと想定される。

自然炎症グループ（大阪市立大学 徳永教授のグループ）は、炎症シグナルに重要な NF- $\kappa$ B 経路の生理機能解明を目的に、濡木グループの構造生物学的解析と協調して、細胞レベルでの炎症応答解析や慢性炎症モデル動物の作出を進めている。これまでの研究結果から、直鎖状ポリユビキチン鎖を生成する LUBAC ユビキチンリガーゼが NF- $\kappa$ B シグナルの活性化に必須であることを明らかにした。さらに、濡木グループとともに、脱ユビキチン化酵素（A20）の直鎖状ユビキチン特異的結合を介した NF- $\kappa$ B 抑制機構や外来 DNA センサータンパク質の cGAS や DDX41 について構造-機能相関研究を行った。さらに、直鎖状ポリユビキチン結合性タンパク質（optineurin）の構造と機能、筋萎縮性側索硬化症（ALS）発症機構との関連を解明した。

構造生物学グループ（東京大学 濡木教授のグループ）では、上記脂質炎症グループ、自然炎症グループと密接に共同研究し、炎症シグナル因子の分子機構を構造・機能の両面から検証・解明した。脂質炎症シグナルに関しては、脂質メディエーターや細胞外ヌクレオチドの分解に働く Enpp ファミリー蛋白質の構造機能解析を行なった。まず、オートタキシン（Enpp2; ATX）の阻害剤を立体構造に基づき設計・改良を行い、大手製薬会社と共同開発を進める一方で、肺線維症に著効を示すアプタマーと ATX の複合体構造に基づき、その阻害機構を解明し、また LPA<sub>6</sub> 受容体（GPCR）に関しては、3.2 Å 分解能での構造解析に成功し、新たな脂質メディエーター取り込みの機構を提唱した。さらに、骨の代謝に関わり、また II 型糖尿病の原因となることが報告されている Enpp1 に関して、結

晶構造を 2.7 Å 分解能で決定し、ATX で欠失していた挿入ループが基質の認識に働いていることを明らかにし、骨石灰化や II 型糖尿病を惹起する部位を同定した。さらに、脂肪肝やアルツハイマー病の進行を抑制するコリンの合成に働く Enpp6 とフォスホコリンの複合体の結晶構造を解明し、酵素反応機構を明らかにした。さらに、脂質炎症グループが新規に同定した LysoPS 受容体であるヒト P2Y10 に関して、HEK293 細胞を用いた大量調製系を確立し、結晶化を進めている。小野薬品との共同研究で、アンタゴニストのスクリーニングを推進しており、複合体の構造解析を進めている。また自然炎症シグナルに関しては、ウイルスや細菌由来の二本鎖 DNA をパターン認識して cyclic dinucleotides (CDNs) を合成し、NF-κB シグナルを活性化するヒト由来 cGAS の立体構造を解明し、DNA 結合に依存した CDN の合成機構を解明するとともに、cGAS が NF-κB シグナルにも影響を及ぼすことを初めて明らかにした。また、cGAS の合成する CDN を我々が 2013 年に構造を決定した Enpp1 が加水分解することで、STING 経路を負に制御していることが報告され、我々は Enpp1 と cGAMP (cyclic-GMP-AMP) との複合体構造を 2.1 Å 分解能で決定した。さらに、DNA および CDN を認識して ER 上に存在する受容体 STING 依存的な経路を活性化し、I 型インターフェロンの産生に関与する、DDX41 の結晶構造を、分解能 1.5 Å で決定することに成功した。生化学的解析の結果、DDX41 は同じ部位で DNA と CDN に結合し、この結合部位は ATP 結合部位とは異なることを明らかにした。さらに、複数の DDX41 の構造を解明し、ATP 結合部位が変化することで、ATP の解離を早め、シグナル伝達の回転を早めていることを示唆することに成功した。また、NEMO と競合することで NF-κB 活性化経路を負に制御し、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子でもある optineurin (OPTN) とテトラユビキチンの複合体の構造解析に成功し、OPTN によるユビキチン結合機構を明らかにした。近年、多くの慢性炎症の原因が遺伝子の変異であることが明らかになって来ているが、これを根本から治療するために、ゲノム編集ツール開発のプロジェクトを開始した。そして、次世代ゲノム編集ツールとして脚光を浴びている CRISPR の 1 つである Cas9 に関して、PAM 認識の異なる 5 種類の異なる生物種由来の Cas9 とガイド RNA、2 本鎖ターゲット DNA の 4 者複合体の高分解能構造解析にも成功し、PAM 認識機構の共通原理を解明し、PAM 認識改変体の作成に成功した。また、新規 CRISPR である Cpf1 の 4 者複合体の高分解能構造解析にも成功し、Cas9 と異なる DNA 切断機構、PAM 認識機構の構造基盤を解明した。今後、立体構造に基づいてゲノム編集ツールを改善して行くことで、慢性炎症疾患遺伝子を含む、遺伝子疾患の治療に大きく貢献することが期待される。

Lipid Mediator team (organized by Prof. Aoki in Tohoku University) focused on the research of lysophosphatidyl lipid. We solved the crystal structure of ATX/Enpp2, which produces lysophosphatidic acid (LPA), Enpp1 and Enpp6, belonging to the same Enpp ectoenzyme family, and based on the structure, Aoki team preformed mutational analysis and analyzed the knock-out mouse. Furthermore, Aoki team identified new GPCRs that specifically recognize lysophosphatidylserine (LPS), a novel lipid mediator, and named LPS<sub>1</sub>/GPR34, LPS<sub>2</sub>/P2Y10, LPS<sub>3</sub>/GPR174 and LPS<sub>2L</sub>, all of which belong to P2Y GPCR family. Most of the P2Y family GPCRs recognize ectonucleotides such as ATP, which is released from damaged cells upon inflammation, and evokes cell signal leading to chronic pain and chronic inflammation. Aoki team found

(1) LysoPS is normally not detected in individuals, but the expression level is significantly enhanced upon inflammation

(2) LysoPS GPCRs are locally expressed in microglia (LPS<sub>1</sub> and LPS<sub>2</sub>) and T-cell and B-cell (LPS<sub>2</sub>, LPS<sub>3</sub> and LPS<sub>2L</sub>).

Especially, in T-cell, stimuli mediated by T-cell receptor significantly enhanced the expression of LPS<sub>2</sub>, LPS<sub>3</sub> and LPS<sub>2L</sub>, which means that LPS<sub>2</sub>, LPS<sub>3</sub> and LPS<sub>2L</sub> function in activated T-cell. These GPCRs are coupled with G $\alpha_{12/13}$ . Recently, Aoki team generated T-cell specific G $\alpha_{12/13}$  KO mouse, in which adhesiveness and proliferation of T-cell is enhanced, thus intensively increasing immune function. Thus, LysoPS recognizing GPCRs may attenuate immune function.

Innate Immune team (organized by Prof. Tokunaga in Osaka City University) promotes the analysis of inflammation response at cell level, and generates chronic inflammation model animal to elucidate physiological function of NF- $\kappa$ B pathway essential for inflammation signal, in collaboration with structural biology analysis by Nureki team. Tokunaga team has uncovered that LUBAC ubiquitin ligase that generates linear polyubiquitin is essential for NF- $\kappa$ B signal activation. Furthermore, together with Nureki team, he elucidated NF- $\kappa$ B suppressing mechanism via specific binding of linear polyubiquitin by deubiquitination enzyme A20, and structure-function relationship of cGAS and DDX41, sensor proteins that recognizes extracellular DNA produced by virus and pathogens. The collaborative team elucidated structure and function of optinurin, a linear polyubiquitin-binding protein, and discovered the pathogenic mechanism of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Structural Biology team (organized by Prof. Nureki in The University of Tokyo) has elucidated molecular mechanisms of inflammatory signaling molecules from structural and functional aspects, by collaboration of Lipid Mediator team and Innate Immune team. For lipid-mediating inflammatory signaling, this team structural and functional analyses of Enpp family ectoenzymes, which act in production or hydrolysis of lipid mediator or ectonucleotides, respectively. First, Structural Biology team solved crystal structure of autotaxin (ATX/Enpp2), which produces LPA, complexed with its inhibitor, which led to the collaboration of pharmaceutical company to develop ATX inhibitors that repress fibrosis and cancers. The team also solved the crystal structure of ATX in a complex with its DNA aptamer with drug efficacy to lung fibrosis, and based on the structure, the team developed more effective modified aptamer. Furthermore, Structural Biology team succeeded in 3.2-Å structure determination of LPA6 receptor (GPCR), and elucidated the novel ligand access mechanism. Furthermore, Structural Biology team solved 2.7-Å structure of Enpp1, which is involved in bone metabolism by hydrolysis of ATP (PPi production) and is also related to type II diabetes. The structure revealed that insertion loop in the catalytic domain, which is lacking in ATX and instead forming lipid binding pocket, is crucial for substrate (ATP) recognition, and elucidated pathogenic mechanism of bone calcification and type II diabetes. Moreover, the team solved crystal structure of Enpp6 complexed with phosphocholine to elucidate the catalytic mechanism, and discovered that the choline produced by Enpp6 controls the development of fatty liver and Alzheimer disease. Furthermore, the team successfully established the overexpression system of P2Y10 GPCR newly identified by the Lipid Mediator team, using HEK cells, and is promoting crystallization. In collaboration with Ono pharmaceutical company, the team is now trying to screen and develop the inhibitors of LysoPS receptor. For innate immune signaling, Structural Biology team solved crystal structure of cGAS, which produces cyclic dinucleotides (CDNs) to activate STING pathway for interferon production upon pattern recognition of double-stranded DNA derived from viruses or pathogens. The structure revealed how cGAS synthesizes CDNs upon binding with external

DNA, and the team discovered that cGAS also affected NF- $\kappa$ B signaling. Intriguingly, it was recently reported that Enpp1 negatively controls the STING pathway by hydrolyzing CDN produced by cGAS. Structural Biology team has recently solved the crystal structure of Enpp1 complexed with CDN to elucidate the molecular mechanism. The team also reported the 1.5 Å-crystal structure of DEAD-box helicase, DDX41, which activates STING upon binding to external DNA or CDN to transmit the signal to produce type I interferon. Structure-based biochemical analysis revealed that DNA and CDN binding sites are overlapped but apart from the ATP-binding pocket. Alternative partially-unfolded structure suggests that the state accelerates ATP release to enhance the turnover of the signaling. The team also solved the structure of the complex of tetraubiquitin and optineurin (OPTN), which negatively controls NF- $\kappa$ B signal by competitively binding to linear polyubiquitin against NEMO, and is related to amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recently, genetic mutations have been reported to cause chronic inflammation. To fundamentally combat the genetic chronic inflammation diseases, Structural Biology team started the genome editing project. The team solved crystal structures of CRISPR-Cas9 complexed with guide RNA and target DNA from 5 species to resolve the basic mechanism of PAM recognition, leading to generation of Cas9 variant that recognizes alternative and simpler PAM sequence. The team further solved the structures of Cpf1, type V CRISPR, complexed with crRNA and target DNA from 2 species, and revealed structural basis for the mechanistic differences between Cas9 and Cpf1. In the near future, the team will improve the genome editing tools based on the CRISPR structure, which may pave the way to treat genetic disease, including genetic chronic inflammation diseases, by gene therapy.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 76件）

1. “Crystal structure of autotaxin and insight into GPCR activation by lipid mediators” H. Nishimasu, S. Okudaira, K. Hama, E. Mihara, N. Dohmae, A. Inoue, R. Ishitani, J. Takagi, J. Aoki and O. Nureki **Nat. Struct. Mol. Biol.** **18**, 205-212 (2011).
2. Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I- and TRIM25-mediated type I interferon induction. Inn KS, Gack MU, Tokunaga F, Shi M, Wong LY, Iwai K, and Jung JU. **Mol. Cell**, 2011, 41, 354-65.
3. SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF- $\kappa$ B activity and apoptosis. Ikeda F, Deribe YL, Skånland SS, Stieglitz B, Grabbe C, van Wijk S, Franz-Wachtel M, Goswami P, Nagy V, Terzic J, Tokunaga F, Androulidaki A, Nakagawa T, Pasparakis M, Iwai K, Sundberg JP, Schaefer L, Rittinger K, Macek B, and Dikic I. **Nature**, 2011, 471, 637-41.
4. SHARPIN is a component of the NF- $\kappa$ B-activating linear ubiquitin assembly complex. Tokunaga F, Nakagawa T, Nakahara M, Saeki Y, Taniguchi M, Sakata S, Tanaka K, Nakano H, and Iwai K. **Nature**, 2011, 471, 633-6.

5. “A 3D view of autotaxin” H. Nishimasu, R. Ishitani, J. Aoki and O. Nureki **Trends Pharmacol. Sci.** **33**, 138-145 (2012).
6. “Molecular Dynamics Simulation of Autotaxin: Roles of the Nuclease-like Domain and the Glycan Modification” M. Koyama, H. Nishimasu, R. Ishitani and O. Nureki **J. Phys. Chem. B** **116**, 11798-11808 (2012).
7. Activation of nuclear factor-kappa B by linear ubiquitin chain assembly complex contributes to lung metastasis of osteosarcoma cells. Tomonaga M, Hashimoto N, Tokunaga F, Onishi M, Myoui A, Yoshikawa H, and Iwai K. **Int. J. Oncol.**, 2012, 40, 409-17.
8. “Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp1” K. Kato, H. Nishimasu, E. Mihara, R. Ishitani, J. Takagi, J. Aoki and O. Nureki **Acta Crystallogr. F** **68**, 778-782 (2012)
9. “Crystal structure of Enpp1, an extracellular glycoprotein involved in bone mineralization and insulin signaling” K. Kato, H. Nishimasu, S. Okudaira, E. Mihara, R. Ishitani, J. Takagi, J. Aoki and O. Nureki **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** **109**, 16876-16881 (2012).
10. “Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition” R. Ishii, K. Isogaya, A. Seto, D. Koinuma, Y. Watanabe, F. Arisaka, S.I. Yaguchi, H. Ikushima, N. Dohmae, K. Miyazono, K. Miyazawa, R. Ishitani, O. Nureki **EMBO J.** **31**, 2541-2552 (2012).
11. “Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Zucchini from *Drosophila melanogaster*.” S. Fukuhara, H. Nishimasu, L. Bonnefond, N. Matsumoto, R. Ishitani and O. Nureki **Acta. Crystallogr. F** **68**, 1346-1350 (2012).
12. “Structure and function of Zucchini endoribonuclease in piRNA biogenesis” H. Nishimasu, H. Ishizu, K. Saito, S. Fukuhara, M. K. Kamatani, L. Bonnefond, N. Matsumoto, T. Nishizawa, K. Nakanaga, J. Aoki, R. Ishitani, H. Siomi, M. C. Siomi and O. Nureki **Nature** **491**, 284-287 (2012).
13. Identification and biochemical characterization of a novel autotaxin isoform, ATXδ, with a four-amino acid deletion. Hashimoto T, Okudaira S, Igarashi K, Hama K, Yatomi Y and Aoki J. J. Biochem. 151: 89-97 (2012).
14. TGFα shedding assay: an accurate and versatile method for detecting GPCR activation. Inoue A, Ishiguro J, Kitamura H, Arima N, Okutani M, Shuto A, Higashiyama S, Owada T, Arai H, Makide K and Aoki J. **Nature Methods** **9**, 1021-1019 (2012)
15. Backbone and side chain <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>15</sup>N assignments of ubiquitin-like domain of human HOIL-1L, an essential component of linear ubiquitin chain assembly complex. Uekusa Y, Miura S, Sasakawa H, Kurimoto E, Sakata E, Oliver S, Yagi H, Tokunaga F, Iwai K, and Kato K. **Biomol. NMR Assign.**, 2012, 6, 177-80.
16. Non-canonical UBA–UBL interaction mediates formation of linear ubiquitin chain assembly complex. Yagi H, Ishimoto K, Hiromoto T, Fujita H, Mizushima T, Uekusa Y, Yagi-Utsumi M, Kurimoto E, Noda M, Uchiyama S, Tokunaga F, Iwai K, and Kato K. **EMBO Rep.**, 2012, 13, 462-8.

17. Analysis of NF- $\kappa$ B essential modulator (NEMO) binding to linear and lysine-linked ubiquitin chains and its role in the activation of NF- $\kappa$ B. Kensche T, Tokunaga F, Ikeda F, Goto E, Iwai K, and Dikic I. **J. Biol. Chem.**, 2012, 287, 23626-34.
18. Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- $\kappa$ B regulation. Tokunaga F, Nishimasu H, Ishitani R, Goto E, Noguchi T, Mio K, Kamei K, Ma A, Iwai K, and Nureki O. **EMBO J.**, 2012 31, 3856-70.
19. "Screening and X-Ray Crystal Structure-based Optimization of Autotaxin (ENPP2) Inhibitors, Using a Newly Developed Fluorescence Probe." M. Kawaguchi, T. Okabe, S. Okudaira, H. Nishimasu, R. Ishitani, H. Kojima, O. Nureki, J. Aoki, T. Nagano. **ACS Chem Biol.** 8, 1713-1721 (2013).
20. Recruitment of the autophagic machinery to endosomes during infection is mediated by ubiquitin. Fujita N, Morita E, Itoh T, Tanaka A, Nakaoka M, Osada Y, Umemoto T, Saitoh T, Nakatogawa H, Kobayashi S, Hataguchi T, Guan JL, Iwai F, Tokunaga F, Saito K, Ishibashi K, Akira S, Fukuda M, Noda T, and Yoshimori T. **J. Cell Biol.**, 2013, 203, 115-28.
21. Structural and functional analyses of DNA-sensing and immune activation by human cGAS. Kato K, Ishii R, Goto E, Ishitani R, Tokunaga F, and Nureki O. **PLoS One**, 2013, 8, e76983.
22. "Crystal Structure of Cas9 in Complex with Guide RNA and Target DNA" H. Nishimasu, F. A. Ran, P. D. Hsu, S. Konermann, S. I. Shehata, N. Dohmae, R. Ishitani, F. Zhang F and Nureki Q. **Cell** 156, 935-949 (2014).
23. "Structural basis for potent inhibition of SIRT2 deacetylase by a macrocyclic peptide inducing dynamic structural change." K. Yamagata, Y. Goto, H. Nishimasu, J. Morimoto, R. Ishitani, N. Dohmae, N. Takeda, R. Nagai, I. Komuro, H. Suga and Nureki O. **Structure** 22, 345-352 (2014).
24. "Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome" Y. Sato, S. Maekawa, R. Ishii, M. Sanada, T. Morikawa, Y. Shiraishi, K. Yoshida, Y. Nagata, A. Sato-Otsubo, T. Yoshizato, H. Suzuki, Y. Shiozawa, K. Kataoka, A. Kon, K. Aoki, K. Chiba, H. Tanaka, H. Kume, S. Miyano, M. Fukayama, O. Nureki, Y. Homma, S. Ogawa **Science** 344, 917-920 (2014).
25. Separation and quantification of 2-acyl-1-lysophospholipids and 1-acyl-2-lysophospholipids in biological samples by LC-MS/MS. Okudaira M, Inoue A, Shuto A, Nakanaga K, Kano K, Makide K, Saigusa D, Tomioka Y, Aoki J. **J Lipid Res.** 55, 2178-2192 (2014).
26. Novel lysophospholipid receptors; their structure and function. Makide K, Uwamizu A, Shinjo Y, Ishiguro J, Okutani M, Inoue A, Aoki J. **J Lipid Res** 55, 1986-1995 (2014).
27. J. Morita, K. Kato, E. Mihara, R. Ishitani, J. Takagi, H. Nishimasu, J. Aoki, Nureki O. "Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp6." **Acta Crystallogr F**70, 794-799 (2014).
28. "Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex" S. Konermann, M. D. Brigham, A. E. Trevino, J. Joung, O. O. Abudayyeh, C. Barcena, P. D. Hsu, N. Habib, J. S. Gootenberg, H. Nishimasu, Nureki O. and F. Zhang **Nature** 517, 583-588 (2015).

29. K. Kato, R. Ishii, S. Hirano, R. Ishitani and Nureki O. “Structural Basis for the Catalytic Mechanism of DncV, Bacterial Homolog of Cyclic GMP-AMP Synthase” **Structure** **23**, 843-850 (2015).
30. N. Matsumoto, K. Sato, H. Nishimasu, Y. Namba, K. Miyakubi, N. Dohmae, R. Ishitani, H. Siomi, M. C. Siomi and Nureki O. “Crystal Structure and Activity of the Endoribonuclease Domain of the piRNA Pathway Factor Maelstrom” **Cell Rep.** **11**, 366-375 (2015).
31. Nishimasu H, Cong L, Yan WX, Ran FA, Zetsche B, Li Y, Kurabayashi A, Ishitani R, Zhang F, Nureki O. “Crystal Structure of Staphylococcus aureus Cas9” **Cell** **162**, 1113-1126 (2015).
32. “Outward- and inward-facing structures of a putative bacterial transition-metal transporter with homology to ferroportin” Taniguchi R, Kato HE, Font J, Deshpande CN, Wada M, Ito K, Ishitani R, Jormakka M, Nureki O. **Nat. Commun.** **6**, 8545 (2015).
33. “Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma” Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraiishi Y, Shimamura T, Yasunaga J, Totoki Y, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O., Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. **Nat. Genet.** **47**, 1304-1315 (2015).
34. Lysophosphatidylserine analogs differentially activate three LysoPS receptors. Uwamizu A, Inoue A, Suzuki K, Okudaira M, Shuto A, Shinjo Y, Ishiguro J, Makide K, Ikubo M, Nakamura S, Jung S, Sayama M, Otani Y, Ohwada T and Aoki J. **J Biochem** **157**, 151-160 (2015).
35. Autotaxin overexpression causes embryonic lethality and vascular defects. Yukiura H, Kano K, Kise R, Inoue A, Aoki J. **PLoS One** **10**, e0126734 (2015).
36. LPP3 localizes LPA6 signalling to non-contact site in endothelial cells. Yukiura H, Kano K, Kise R, Inoue A, Aoki J. **J Cell Science** **128**, 3871-3877 (2015).
37. Structure-Activity Relationships of Lysophosphatidylserine Analogs as Agonists of G-Protein-Coupled Receptors GPR34, P2Y10 and GPR174. Ikubo M, Inoue A, Nakamura S, Jung S, Sayama M, Otani Y, Uwamizu A, Suzuki K, Kishi, T, Shuto A, Ishiguro J, Okudaira M, Kano K, Makide K, Aoki J. Ohwada T. **J. Med. Chem.** **58**, 4204-4219 (2015)
38. A novel autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. Kato M, Shimizu A, Yokoyama Y, Kaira K, Shimomura Y, Ishida-Yamamoto A, Kamei K, Tokunaga F. and Ishikawa O. **J. Invest. Dermatol.**, 2015, 135, 1253-60.
39. Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga F. and Fukai S. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 2015, 22, 222-9.



40. LUBAC formation is impaired in the livers of mice with MCD-dependent nonalcoholic steatohepatitis. Matsunaga Y, Nakatsu Y, Fukushima T, Okubo H, Iwashita M, Sakoda H, Fujishiro M, Yamamotoya T, Kushiya A, Takahashi S, Tsuchiya Y, Kamata H, Tokunaga F, Iwai K, and Asano T. **Mediators Inflamm.**, 2015, 125380.
41. The Structural Differences between a Glycoprotein Specific F-box Protein Fbs1 and its Homologous Protein FBG3. Kumanomidou T, Nishio K, Takagi K, Nakagawa T, Suzuki A, Yamane T, Tokunaga F, Iwai K, Murakami A, Yoshida Y, Tanaka K, and Mizushima T. **PLoS One**, 2015, 10, e0140366.
42. “Structural insights into divalent cation modulations and dynamic ion selectivity of ATP-gated P2X receptor channels” G. Kasuya, Y. Fujiwara, M. Takemoto, N. Dohmae, Y. Nakura, R. Ishitani, M. Hattori, Nureki O. **Cell Reports**, **14**, 932-944 (2016).
43. “Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9” H. Hirano, J. S. Gootenberg, T. Horii, O. O. Abudayyeh, M. Kimura, P. D. Hsu, T. Nakane, R. Ishitani, I. Hatada, F. Zhang, H. Nishimasu and Nureki O. **Cell** **164**, 950-961 (2016).
44. “Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase” J. Morita, K. Kano, K. Kato, H. Takita, H. Sakagami, Y. Yamamoto, E. Mihara, H. Ueda, T. Sato, H. Tokuyama, H. Arai, H. Asou, J. Takagi, R. Ishitani, H. Nishimasu, O. Nureki and J. Aoki. **Sci. Rep.** **6**, 20995 (2016).
45. “Structural basis for the altered Pam specificities of engineered CRISPR-Cas9” S. Hirano, H. Nishimasu, R. Ishitani and O. Nureki **Mol. Cell** **61**, 886-894 (2016).
46. “Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA.” T. Yamano, H. Nishimasu, B. Zetsche, H. Hirano, I. M. Slaymaker, Y. Li, I. Fedorova, T. Nakane, K. S. Makarova, E. V. Koonin, R. Ishitani, F. Zhang and O. Nureki **Cell** **165**, 949-962 (2016).
47. “Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization.” K. Kato, Y. Satouh, H. Nishimasu, A. Kurabayashi, J. Morita, Y. Fujihara, A. Oji, R. Ishitani, M. Ikawa and O. Nureki **Nat. Commun.**, **7**, 12198 (2016).
48. “Activation Mechanism of Endothelin ET<sub>B</sub> Receptor by Endothelin-1.” W. Shihoya, T. Nishizawa, A. Okuta, K. Tani, N. Dohmae, Y. Fujiyoshi, O. Nureki and T. Doi **Nature**, **537**, 363-368 (2016).
49. “Crystal structure of silkworm PIWI bound to piRNA” N. Matsumoto, H. Nishimasu, K. Sakakibara, K. M. Nishida, R. Ishitani, H. Siomi, M. C. Siomi and O. Nureki **Cell** **167**, 484-497 (2016).
50. ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation. Nishioka T, Arima N, Kano K, Hama K, Itai E, Yukiura H, Kise R, Inoue A, Kim S-H, Solnica-Krezel L, Moolenaar WH, Chun J and Aoki J. **Scientific Reports** **23433** (2016)
51. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I infected cells. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, and Yamaoka S. **Leukemia**, 2016, 30, 716-27.

52. Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, [Aoki J](#), Kitayama J, Yatomi Y. Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J Lipid Res.* 58:763-771 (2017)
53. Kurano M, Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, [Aoki J](#), Yatomi Y. Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome. *J Lipid Res.* 58:433-442 (2017)
54. Jung S, Inoue A, Nakamura S, Kishi T, Uwamizu A, Sayama M, Ikubo M, Otani Y, Kano K, Makide K, [Aoki J](#), Ohwada T. Conformational Constraint of the Glycerol Moiety of Lysophosphatidylserine Affords Compounds with Receptor Subtype Selectivity. *J Med Chem.* 59:3750-3776 (2016)
55. NAKAZAWA S, OIKAWA D, ISHII R, AYAKI T, TAKAHASHI H, TAKEDA H, ISHITANI R, KAMEI K, TAKEYOSHI I, KAWAKAMI H, IWAI K, HATADA I, SAWASAKI T, ITO H, [NUREKI O](#), [TOKUNAGA F](#). Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Communications.** 2016, 7, 12547.
56. OMURA H, OIKAWA D, NAKANE T, KATO M, ISHII R, ISHITANI R, [TOKUNAGA F](#), [NUREKI O](#). Structural and functional analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. **Scientific Reports.** 2016, 6, 34756.
57. SHIBATA Y, [TOKUNAGA F](#), GOTO E, KOMATSU G, GOHDA J, SAEKI Y, TANAKA K, TAKAHASHI H, SAWASAKI T, INOUE S, OSHIUMI H, SEYA T, NAKANO H, TANAKA Y, IWAI K, INOUE J. HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. **PLoS Pathogens.** 2017, 13, e100162.
58. YAMAMOTOYA T, NAKATSU Y, MATSUNAGA Y, FUKUSHIMA T, YAMAZAKI H, KANEKO S, FUJISHIRO M, KIKUCHI T, KUSHIYAMA A, [TOKUNAGA F](#), ASANO T, SAKODA H. Reduced SHARPIN and LUBAC formation may contribute to CCl<sub>4</sub>- or acetaminophen-induced liver cirrhosis in mice. **International Journal of Molecular Sciences.** 2017, 18, 326.
59. HATTORI M, SHIMUZU A, OIKAWA D, KAMEI K, KAIRA K, ISHIDA-YAMAMOTO A, NAKANO H, SAWAMURA D, [TOKUNAGA F](#), ISHIKAWA O. ER stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. **British Journal of Dermatology.** (in press).
60. GOTO E, [TOKUNAGA F](#). Decreased linear ubiquitination of NEMO and FADD on apoptosis with caspase-mediated cleavage of HOIP. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 2017, 485, 152-159.
61. G. Kasuya, Y. Fujiwara, M. Takemoto, N. Dohmae, Y. Nakura, R. Ishitani, M. Hattori, Nureki O. "Structural insights into divalent cation modulations and dynamic ion selectivity of ATP-gated P2X receptor channels" **Cell Reports**, 14, 932-944 (2016).

62. H. Hirano, J. S. Gootenberg, T. Horii, O. O. Abudayyeh, M. Kimura, P. D. Hsu, T. Nakane, R. Ishitani, I. Hatada, F. Zhang, H. Nishimasu and Nureki O. “Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9” **Cell** **164**, 950-961 (2016).
63. J. Morita, K. Kano, K. Kato, H. Takita, H. Sakagami, Y. Yamamoto, E. Mihara, H. Ueda, T. Sato, H. Tokuyama, H. Arai, H. Asou, J. Takagi, R. Ishitani, H. Nishimasu, O. Nureki and J. Aoki. “Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase” **Sci. Rep.** **6**, 20995 (2016).
64. S. Hirano, H. Nishimasu, R. Ishitani and O. Nureki “Structural basis for the altered Pam specificities of engineered CRISPR-Cas9” **Mol. Cell** **61**, 886-894 (2016).
65. T. Yamano, H. Nishimasu, B. Zetsche, H. Hirano, I. M. Slaymaker, Y. Li, I. Fedorova, T. Nakane, K. S. Makarova, E. V. Koonin, R. Ishitani, F. Zhang and O. Nureki “Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA.” **Cell** **165**, 949-962 (2016).
66. K. Kato, Y. Satouh, H. Nishimasu, A. Kurabayashi, J. Morita, Y. Fujihara, A. Oji, R. Ishitani, M. Ikawa and O. Nureki “Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization.” **Nat. Commun.**, **7**, 12198 (2016).
67. W. Shihoya, T. Nishizawa, A. Okuta, K. Tani, N. Dohmae, Y. Fujiyoshi, O. Nureki and T. Doi “Activation Mechanism of Endothelin ET<sub>B</sub> Receptor by Endothelin-1.” **Nature**, **537**, 363-368 (2016).
68. N. Matsumoto, H. Nishimasu, K. Sakakibara, K. M. Nishida, R. Ishitani, H. Siomi, M. C. Siomi and O. Nureki “Crystal structure of silkworm PIWI bound to piRNA” **Cell** **167**, 484-497 (2016).
69. Nishioka T, Arima N, Kano K, Hama K, Itai E, Yukiura H, Kise R, Inoue A, Kim S-H, Solnica-Krezel L, Moolenaar WH, Chun J and Aoki J. “ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation.” **Scientific Reports** **23433** (2016)
70. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Takeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, and Yamaoka S. “A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I infected cells.” **Leukemia**, 2016, 30, 716-27.
71. J. Meng, J. J. Jiang, T. Atsumi, H. Bando, Y. Okuyama, L. Sabharwal, I. Nakagawa, H. Higuchi, M. Ota, M. Okawara, R. Ishitani, O. Nureki, D. Higo, Y. Arima, H. Ogura, D. Kamimura and M. Murakami. “Breakpoint Cluster Region-Mediated Inflammation Is Dependent on Casein Kinase II” **J. Immunol.** **197**, 3111-3119 (2016).
72. G. Kasuya, M. Hiraizumi, A. D. Maturana, K. Kumazaki, Y. Fujiwara, K. Liu, Y. Nakada-Nakura, S. Iwata, K. Tsukada, T. Komori, S. Uemura, Y. Goto, T. Nakane, M. Takemoto, H. E. Kato, K. Yamashita, M. Wada, K. Ito, R. Ishitani, M. Hattori and O. Nureki. “Crystal structures of the TRIC trimeric intracellular cation channel orthologues” **Cell Res.** **26**, 1288-1301 (2016).

73. M. Yamada, Y. Watanabe, J. S. Gootenberg, H. Hirano, F. A. Ran, T. Nakane, R. Ishitani, F. Zhang, H. Nishimasu and O. Nureki. “Crystal Structure of the Minimal Cas9 from *Campylobacter jejuni* Reveals the Molecular Diversity in the CRISPR-Cas9 Systems” *Mol. Cell.* **65**, 1109-1121 (2017).
74. G. Kasuya, Y. Fujiwara, H. Tsukamoto, S. Morinaga, S. Ryu, K. Touhara, R. Ishitani, Y. Furutani, M. Hattori and O. Nureki. “Structural insights into the nucleotide base specificity of P2X receptors” *Sci. Rep.* **7**, 45208 (2017).
75. K. Kato, H. Omura, R. Ishitani and O. Nureki. “Cyclic GMP-AMP as an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA” *Annu. Rev. Biochem.* (2017).
76. Y. Higashijima, S. Hirano, M. Nangaku and O. Nureki. “Applications of the CRISPR-Cas9 system in kidney research” *Kidney Int.* (2017). pii: S0085-2538(17)30165-30165.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Osamu Nureki “Structural basis of molecular mechanism of ATX/Enpp2” The 1st International Symposium on Lipid Mediators, Hakata Japan, June 6, 2012
2. Ryohei Ishii and Osamu Nureki “Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition” the 2nd Japanese-French Cancer Workshop, Naruto Japan, November 30, 2012
3. Junken Aoki “Role of LPA signaling in cartilage formation mediated by autotaxin and LPA1” The 1st International Symposium on Lipid Mediators, Hakata Japan, June 6, 2012
4. Junken Aoki & Kuniyuki Kano “Lysophosphatidic acid in blood regulates vagal afferent nerves through LPA3 receptor” International symposium “New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences, Tokyo, Japan, September, 27-28, 2012
5. 濡木理, “慢性炎症の構造的基盤” 千里ライフサイエンスセミナー：炎症の慢性化と疾患 大阪, 2012年7月27日.
6. 濡木理, 徳永文稔, 西増弘志, 石谷隆一郎, “A20 タンパク質による直鎖状ユビキチンを介した NFκB シグナルの制御機構” 第85回日本生化学会 シンポジウム:免疫系のシグナル伝達と疾患 福岡, 2012年12月15日.
7. 青木淳賢, “新規 GPCR 活性測定法 TGFα 切断アッセイ” 第35回日本分子生物学会 シンポジウム:動植物におけるリガンド-受容体ペア—その多様性と普遍性を探る— 福岡, 2012年12月11日.
8. 青木淳賢, 卷出久美子, 井上飛鳥, “セリンリゾリン脂質を認識する新規 GPCR とその機能” 第85回日本生化学会 シンポジウム:生体膜リン脂質の新たな個性に迫る 福岡, 2012年12月14日.
9. 徳永文稔 (阪大)、中原匡咲 (阪大)、岩井一宏 (阪大)、LUBACによる直鎖状ポリユビキチン鎖形成を介した NF-κB 制御と疾患、第84回日本生化学会、京都、2011年9月23日

10. Iwai K(Osaka Univ.), Fujita H(Osaka Univ.), Nakahara M(Osaka Univ.), Sano S(Osaka Univ.), and Tokunaga F. (Osaka Univ.) Linear polyubiquitination: A crucial regulator of NF- $\kappa$ B signaling. Keystone Symposium, Whistler Canada, March 19, 2012.
11. 徳永文稔(群馬大)、直鎖状ポリユビキチン鎖: NF- $\kappa$ B 制御に関わる新たな修飾機構と疾患、第 9 回 Osteoimmunology Forum、東京、2012 年 2 月 4 日
12. 徳永文稔(群馬大)、直鎖状ユビキチン形成と NF- $\kappa$ B シグナル伝達、応用数理学会 数理医学研究部会オーガナイズドセッション、稚内、2012 年 8 月 30 日
13. 徳永文稔(群馬大)、西増弘志(東大)、石谷隆一郎(東大)、後藤栄治(群馬大)、野口拓也(群馬大)、岩井一宏(京大)、濡木理(東大)、A20 の直鎖状ポリユビキチン鎖特異的結合を介した NF- $\kappa$ B 制御、第 85 回日本生化学会 シンポジウム: ベールを脱いだユビキチン系の新機能 福岡、2012 年 12 月 16 日
14. Osamu Nureki, Structure and Function of Zucchini Endoribonuclease in piRNA Biogenesis, American Crystallographic Meeting 2013, Honolulu, USA, 2013 年 7 月 22 日
15. Osamu Nureki, Structure-based drug design using chemical compound and peptide, The 11<sup>th</sup> International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, 北海道, 2013 年 8 月 1 日
16. Junken Aoki & Kuniyuki Kano, Lysophosphatidic acid in blood regulates vagal afferent nerves through LPA3 receptor, FASEB Summer Research Conference, Hokkaido, Japan, 2013.8.5
17. Fuminori Tokunaga, Linear ubiquitination-mediated NF- $\kappa$ B regulation mechanism and its related disorders, プロテイン・アイランド・松山(PIM)国際シンポジウム 2013, 松山, 2013 年 9 月 18 日
18. Junken Aoki, Novel GPCRs for lysophosphatidylserine; their structure and function. FEPS2014, Budapest, Hungary, 2014. 8.27-30
19. 徳永文稔(群馬大)、直鎖状ユビキチン生成を介した NF- $\kappa$ B 制御と B 細胞リンパ腫との関連、がん研究分野の特性を踏まえた支援活動公開シンポジウム、東京、2013 年 1 月 30 日
20. Tokunaga F. (Gunma Univ.), Activation and regulation mechanisms of the linear ubiquitination-mediated NF- $\kappa$ B pathway. 1<sup>st</sup> International Symposium on Protein Modification in Pathogenic Dysregulation of Signaling. Tokyo, February 1, 2013
21. 徳永文稔(群馬大)、直鎖状ユビキチン化を介した NF- $\kappa$ B シグナル制御と病態との関連、第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月 12 日
22. Tokunaga F. (Gunma Univ.), Linear ubiquitination-mediated NF- $\kappa$ B regulation mechanism and its related disorders、プロテイン・アイランド・松山(PIM)国際シンポジウム 2013、松山、2013 年 9 月 18 日
23. 徳永文稔(群馬大)、ユビキチン修飾による細胞機能制御と疾患、第 60 回北関東医学会総会、前橋、2013 年 9 月 26 日
24. 石谷隆一郎、濡木理、シグナル伝達にかかわる因子 Autotaxin の構造ベース創薬、日本薬学会、熊本、2014 年 3 月 30 日
25. 青木淳賢、新しい GPCR 活性化測定法 TGF $\beta$  切断アッセイ、CBI 学会年会、東京、2014 年 11 月 29 日
26. 青木 淳賢、巻出 久美子、井上 飛鳥、免疫系を制御する新たな脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン、日本薬学会、熊本、2014 年 3 月 27-30 日

27. Osamu Nureki “Crystal structure of Cas9 complexed with guide RNA and target DNA” FASEB Conference: Genome Engineering–Cutting-Edge Research and Applications. Nassau, Bahamas, 2014年6月22-27日
28. 徳永文稔 (群馬大)、直鎖状ユビキチン鎖生成を介した NF-κB シグナル制御と疾患、東京工業大学バイオサイエンスシンポジウム、横浜、2014年2月18日
29. 徳永文稔 (群馬大)、直鎖状ユビキチン修飾を介した NF-κB シグナル制御の B 細胞リンパ腫発症における役割、日本薬学会 第134年会、熊本、2014年3月30日
30. 徳永文稔 (群馬大)、新しいユビキチン修飾を介した NF-κB シグナル制御と疾患、第98回血栓止血研究会、吹田、2014年9月12日
31. 徳永文稔 (群馬大)、直鎖状ユビキチン鎖生成を介した NF-κB シグナル制御の分子基盤、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月16日
32. Osamu Nureki “Structural Basis for RNA-dependent DNA Cleavage and PAM Recognition by CRISPR-Cas9” The 29<sup>th</sup> Annual Symposium of Protein Society. Barcelona, Spain, 2015年7月22-25日
33. Osamu Nureki “Towards Innovative Genome-editing Tool Based on the New Structure of CRISPR-Cas9 Complex” (Keynote Presentation). SELECTBIO: Genome Engineering. Hanover, Germany, 2015年10月7-8日
34. “Structure and function of CRISPR-Cas9” Conference on Transposition and Genome Engineering 2015 口頭 O. Nureki 2015, 11/17-20 (Nara, Japan)
35. Tokunaga F. (Gunma Univ.), Linear ubiquitination-mediated NF-κB regulation, 2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling, Tokyo, January 23, 2015
36. 徳永文稔 (大阪市大)、直鎖状ユビキチン鎖が紡ぐ炎症・免疫シグナル制御と疾患、第23回分子皮膚科学フォーラム、大阪、2016年4月15日
37. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” KVA-JSPS seminar, Stockholm, Sweden, 2016, 6/6-10
38. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, Japan, 7/28-30
39. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” Biology and Synchrotron Radiation 2016, San Francisco, USA, 2016, 8/21-25
40. 濡木理 「立体構造に基づく CRISPR:Cas9 ゲノム編集ツールの開発と医療への応用」高遠シンポジウム、2016, 8/25-26, 長野, 日本
41. 濡木理 “Structures of CRISPRs and Structure-based development of genome-editing tools” 日本ゲノム編集学会第1回大会 (基調講演), 2016, 9/6-7, 広島, 日本
42. Hiroshi Nishimasu, Hirotsugu ishizu, Kuniaki Sato, Satoshi Fukuhara, Miharuru K. Kamatani, Luc Bonnefond, Naoki Matsumoto, Tomohiro Nishizawa, Keita Nakanaga, Junken Aoki, Ryuichiro Ishitani, Haruhiko Siomi, Mikiko C. Siomi, Osamu Nureki “Structure and function of the Zucchini endoribonuclease essential for piRNA biogenesis”第35回日本分子生物学会年会, 博多, 2012年12月14日
43. 野口拓也 (群馬大)、徳永文稔 (群馬大)、Jurg Tschopp (バーゼル大)、Fas 誘導性アポトーシスにおける LKB1/STK11 の関与、第35回日本分子生物学会、福岡、2012年12月13日

44. 徳永文稔 (群馬大)、炎症応答の分子シグナル解析、ゲノム・エピゲノムによる生活習慣病解析プロジェクトキックオフシンポジウム、前橋、2013年6月13日
45. 新上 雄司, 北村 一, 石黒 純, 奥谷 倫世, 井上 飛鳥, 巻出 久美子, 井久保 仁也, 大和田 智彦, 青木 淳賢, LysoPS は GPR174 を介して IL-2 産生を抑制する, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
46. 石黒 純, 北村 一, 首藤 啓明, 新上 雄司, 井上 飛鳥, 巻出 久美子, 青木 淳賢, リゾホスファチジルセリンは活性化リンパ球の増殖を抑制する, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
47. 藍川 志津, 可野 邦行, 青木 淳賢, LPA3 受容体は子宮内膜増殖と血管新生に寄与する, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
48. 雪浦 弘志, 中永 景太, 井上 飛鳥, 青木 淳賢, LPA は LPA6 を介して VE-cadherin による血管内皮細胞間接着を抑制する, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
49. 中永 景太, 井上 飛鳥, 青木 淳賢, 細胞内型ホスホリパーゼ A1 の機能解析, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
50. 西岡 達二, 板井 恵理子, 有馬 直明, 井上 飛鳥, Jerold Chun, Wouter Moolenaar, 青木 淳賢, 軟骨形成における ATX-LPA-LPA1 axis の役割, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
51. 鈴木 健介, 奥谷 倫世, 井上 飛鳥, 巻出 久美子, 青木 淳賢, コンカナバリン A 誘導肝炎におけるリゾホスファチジルセリンの機能解析, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
52. 石川 真実, 加藤 詩子, 芦本 徹, 井上 飛鳥, 青木 淳賢, 梅田 真郷, 生体膜におけるリン脂質分子種の非対称分布, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
53. 滝田 浩之, 可野 邦之, 植田 浩史, 徳山 英利, 青木 淳賢, グリセロホスホコリン分解酵素 NPP6 の肝臓における生理的機能の解明, 日本生化学会, 横浜, 平成 25 年 9 月 11-13 日
54. 上水明治, 井上飛鳥, 青木 淳賢, TGF $\alpha$  切断アッセイのハイスループットスクリーニングへの応用, 日本薬学会, 熊本, 平成 26 年 3 月 27-30 日
55. 奥平倫世, 巻出久美子, 井上飛鳥, 青木淳賢, 血中におけるリゾホスファチジルセリンの安定性の解析, 日本薬学会, 熊本, 平成 26 年 3 月 27-30 日
56. 藍川志津, 可野邦行, 青木淳賢, リゾホスファチジン酸受容体 LPA3 による着床制御機構の解析, 日本薬学会, 熊本, 平成 26 年 3 月 27-30 日
57. 土居耕介(愛媛大)、高橋宏隆(愛媛大)、後藤栄治(群馬大)、徳永文稔 (群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞系を基盤とした脱ユビキチン化酵素プロテインアレイの構築、第 87 回日本生化学会大会、京都、2014 年 10 月 18 日
58. 中島達朗(愛媛大)、高橋宏隆(愛媛大)、竹田浩之(愛媛大)、徳永文稔 (群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞タンパク質アレイを基盤とした直鎖および K63 ポリユビキチン鎖に結合するタンパク質の探索、第 87 回日本生化学会大会、京都、2014 年 10 月 18 日
59. 及川大輔 (群馬大)、石井亮平 (東大)、中澤世識 (群馬大)、石谷隆一郎 (東大)、濡木理 (東大)、徳永文稔 (群馬大)、Optineurin の NF- $\kappa$ B シグナル制御の細胞機構と疾患、第 9 回臨床ストレス応答学会、岡山、2014 年 11 月 1 日
60. Tokunaga F (Gunma Univ.), Linear ubiquitin-binding by optineurin regulates NF- $\kappa$ B activation and apoptosis., 15<sup>th</sup> International TNF Conference, Ghent Belgium, May 22, 2015

61. 上松篤史 (愛媛大)、高橋宏隆 (愛媛大)、竹田浩之 (愛媛大)、徳永文稔 (群馬大)、山田六平 (愛媛大)、宮崎洋平 (愛媛大)、澤崎達也 (愛媛大)、脱ユビキチン化酵素CYLDを分解し、がん化を促進するE3リガーゼの同定・解析、BMB2015、神戸、2015年12月4日
62. 松永泰花 (廣大)、中津祐介 (廣大)、福嶋俊明 (廣大)、大久保博史 (廣大)、岩下未咲 (廣大)、迫田秀之 (東大)、藤城緑 (東大)、山本屋武 (東大)、榎山暁史 (朝日生命研)、高橋伸一郎 (東大)、土谷佳弘 (廣大)、鎌田英明 (廣大)、徳永文稔 (群馬大)、岩井一宏 (京大)、浅野知一郎 (廣大)、非アルコール性脂肪性肝炎におけるLUBAC形成傷害の解析、BMB2015、神戸、2015年12月4日
63. 山中聡士 (愛媛大)、高橋宏隆 (愛媛大)、徳永文稔 (群馬大)、澤崎達也 (愛媛大)、コムギ無細胞系を基盤とした脱ユビキチン化酵素CYLDおよびOTULINの阻害剤開発、BMB2015、神戸、2015年12月4日
64. Hattori M (Gunma Univ.), Shimizu A (Gunma Univ.), Amano H (Gunma Univ.), Ishikawa O (Gunma Univ.), Mitsui T (Gunma Univ.), Kaira K (Gunma Univ.), Oikawa D (Gunma Univ.), Tokunaga F (Gunma Univ.), Nakano H (Asahikawa Med Univ.), and Sawamura D (Asahikawa Med Univ.), Generalized verrucosis caused by a GATA2 deficiency, 第41回日本研究皮膚科学会、仙台、2015年12月11日
65. 「結晶構造に基づくCas9のPAM特異性の改変」平成27年度日本結晶学会年会 平野央人 10/18 大阪府堺市中区 (日本)
66. 「原核生物由来鉄排出輸送体FerroportinホモログのX線結晶構造解析」BMB2015 谷口怜哉 12/1-4兵庫県神戸市(日本)
67. 「結晶構造に基づくCas9のPAM特異性の改変」BMB2015 平野央人 12/1-4兵庫県神戸市(日本)
68. Tokunaga F (Gunma Univ.), Nishimasu H (Univ. Tokyo), Ishitani R (Univ. Tokyo), Iwai K (Kyoto Univ.), and Nureki O (Univ. Tokyo). Specific recognition of linear ubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- $\kappa$ B regulation. Keystone Symposium, Whistler Canada, March 21, 2012
69. Tokunaga F (Gunma Univ.), Nishimasu H (Univ. Tokyo), Ishitani R (Univ. Tokyo), and Nureki O (Univ. Tokyo), Linear ubiquitin binding via A20 zinc finger 7 is involved in the canonical NF- $\kappa$ B regulation., Frontiers in the immunology and inflammation: From molecules to disease, Tokyo, February 12, 2013
70. 徳永文稔 (群馬大)、西増弘志 (東大)、石谷隆一郎 (東大)、濡木理 (東大)、直鎖状ユビキチン化を介するNF- $\kappa$ B制御に関わる脱ユビキチン化酵素と疾患、病態プロテアーゼ学会、大阪、2013年8月16日
71. 及川大輔 (群馬大)、中澤世識 (群馬大)、徳永文稔 (群馬大)、新規LUBACシグナル複合体構成因子の探索と細胞機能解析、第66回日本細胞生物学会、奈良、2014年6月13日
72. 野口拓也 (群馬大)、熊澤琢也 (群馬大)、徳永文稔 (群馬大)、癌抑制遺伝子STK11による細胞死制御機構、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月17日
73. 及川大輔 (群馬大)、石井亮平 (東大)、中澤世識 (群馬大)、石谷隆一郎 (東大)、濡木理 (東大)、徳永文稔 (群馬大)、Optineurinの直鎖状ユビキチン結合を介したNF- $\kappa$ B制御と疾患との関連、第37回日本分子生物学会、横浜、2014年11月26日
74. 後藤栄治 (群馬大)、徳永文稔 (群馬大)、CRISPR/Cas9法を用いたLUBAC欠損細胞の作製とNF- $\kappa$ B活性制御への影響、第37回日本分子生物学会、横浜、2014年11月26日



75. 田中聡士(愛媛大)、高橋宏隆(愛媛大)、徳永文稔(群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞タンパク質合成系を基盤とした OTULIN および CYLD 阻害剤探索、第 37 回日本分子生物学会、横浜、2014 年 11 月 26 日
76. 高橋宏隆(愛媛大)、竹田浩之(愛媛大)、傳田美和子(愛媛大)、森下了(愛媛大)、徳永文稔(群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞タンパク質アレイ技術を用いた新規ユビキチン結合タンパク質の網羅的探索法の開発、第 37 回日本分子生物学会、横浜、2014 年 11 月 27 日
77. Nakazawa S (Gunma Univ.), Oikawa D (Gunma Univ.), Ishii R (Univ. Tokyo), Hatada I (Gunma Univ.), Nureki O (Univ. Tokyo), and Tokunaga F (Gunma Univ.), Optineurin regulates NF- $\kappa$ B *via* linear ubiquitin-binding, International Symposium on Homeostasis through Development, Life, and Diseases, Maebashi, November. 7, 2014
78. Nakazawa S (Gunma Univ.), Ishii R (Univ. Tokyo), Oikawa D (Gunma Univ.), Ishitani R (Univ. Tokyo), Nureki O (Univ. Tokyo), and Tokunaga F (Gunma Univ.), Linear ubiquitin-binding of optineurin regulates NF- $\kappa$ B signaling, 2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling, Tokyo, January 23, 2015
79. 及川大輔(群馬大)、石井亮平(東大)、中澤世識(群馬大)、石谷隆一郎(東大)、濡木理(東大)、徳永文稔(群馬大)、Optineurin による直鎖状ポリユビキチン鎖結合を介した NF- $\kappa$ B とアポトーシス制御、第 67 回日本細胞生物学会、東京、2015 年 7 月 2 日
80. 服部麻衣(群馬大)、清水晶(群馬大)、石川治(群馬大)、及川大輔(群馬大)、徳永文稔(群馬大)、解良恭一(群馬大)、三井健揮(旭川医大)、中野創(旭川医大)、澤村大輔(旭川医大)、GATA2 遺伝子変異による generalized verrucosis 発症メカニズムの検討、第 66 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、神戸、2015 年 10 月 31 日
81. 及川大輔(群馬大)、中澤世識(群馬大)、石井亮平(東大)、綾木孝(和医大)、石谷隆一郎(東大)、伊東秀文(和医大)、濡木理(東大)、徳永文稔(群馬大)、Optineurin 遺伝子変異に伴う ALS 発症における直鎖状ポリユビキチン鎖の寄与、第 10 回臨床ストレス応答学会、東京、2015 年 11 月 6 日
82. 後藤栄治(群馬大)、徳永文稔(群馬大)、細胞受容体(TCR)を介した NF- $\kappa$ B 活性化機構における LUBAC の関与、BMB2015、神戸、2015 年 12 月 1 日
83. 片山雄貴(群馬大)、後藤栄治(群馬大)、徳永文稔(群馬大)、直鎖状ユビキチン鎖を介した NF- $\kappa$ B 活性化を制御する脱ユビキチン化酵素の探索、BMB2015、神戸、2015 年 12 月 1 日
84. 阿部貴則(群馬大)、及川大輔(群馬大)、高橋宏隆(愛媛大)、澤崎達也(愛媛大)、徳永文稔(群馬大)、直鎖状ユビキチン鎖産生酵素(LUBAC)の新規調節因子の同定と免疫・炎症制御、BMB2015、神戸、2015 年 12 月 2 日
85. 土居耕介(愛媛大)、高橋宏隆(愛媛大)、後藤栄治(群馬大)、徳永文稔(群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞系を基盤としたインタラクトーム解析に向けた脱ユビキチン化酵素プロテインアレイの構築、BMB2015、神戸、2015 年 12 月 2 日
86. 中島達朗(愛媛大)、高橋宏隆(愛媛大)、竹田浩之(愛媛大)、徳永文稔(群馬大)、澤崎達也(愛媛大)、コムギ無細胞ヒト 20,000 種プロテインアレイを基盤とした直鎖状ユビキチン鎖結合タンパク質の探索、BMB2015、神戸、2015 年 12 月 2 日
87. “Structural basis for the altered PAM specificities of Cas9 variants” SELECTBIO: Genome Engineering ポスター S. Hirano 10/7-8 (Hanover, Germany)

88. 「原核生物由来鉄排出輸送体FerroportinホモログのX線結晶構造解析」第10回トランスポーター研究会年会 ポスター 谷口 怜哉 6/20-6/21 慶應義塾大学薬学部 芝共立キャンパス
89. 「原核生物由来鉄排出輸送体FerroportinホモログのX線結晶構造解析」第15回日本蛋白質科学会年会 ポスター 谷口怜哉 6/20-6/21 徳島県徳島市(日本)
90. “Crystal structures of iron transporter Ferroportin homolog in both outward- and inward-facing states” Gordon Research Conference: Membrane Proteins: Structure and Function ポスター R. Taniguchi 6/28-7/3 (Lewiston, ME, USA)
91. 「CRISPR-Cas9 の結晶構造」第17回日本RNA学会年会 ポスター 西増弘志 7/15-17 北海道札幌市 (日本)
92. 「piRNA 経路因子 Maelstrom の構造機能解析」第17回日本RNA学会年会 ポスター 松本直樹 7/15-17 北海道札幌市 (日本)
93. 「結晶構造に基づく Cas9 の PAM 特異性の改変」第17回日本RNA学会年会 ポスター 平野央人 7/15-17 北海道札幌市 (日本)
94. 「結晶構造に基づく Cas9のPAM特異性の改変」Spring-8シンポジウム2015 ポスター 平野央人 7/15-17 福岡県福岡市西区 (日本)
95. リゾリン脂質のケミカルバイオロジー, 天然物ケミカルバイオロジーシンポジウム, シンポジウム, 青木 淳賢, 仙台, 2015.6.8-9, 国内
96. リゾリン脂質メディエーター -基礎から創薬まで -, 日本薬学会東北支部大会, 招待講演, 青木 淳賢, 岩手, 2015.9.26, 国内
97. ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation., FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE on Lysophospholipids, シンポジウム, Junken Aoki, "Banff, Canada", 2015.8.23-28, 国外
98. Establishment of a robust and high-throughput method for evaluation of LPA6 activation, "KEYSTONE SYMPOSIA: G Protein-Coupled Receptors: Structure, Signaling and Drug Discovery", ポスター発表, "Akiharu Uwamizu, Asuka Inoue, Yutaka Shimomura, Junken Aoki, Keystone, Colorado, USA, 2016.2.21-25, 国外
99. アカデミア創薬を支える研究基盤.創薬標的と標的探索技術, 第3回(平成27年度)創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム~知って、使って、進む あなたの研究~, シンポジウム, 青木 淳賢, 東京, 2015.10.8, 国内
100. 第二世代の脂質メディエーター:リゾリン脂質 - 臨床研究への応用 -, 第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, シンポジウム, 青木 淳賢, 熊本, 2015.11.19-20, 国内
101. 生理活性脂質リゾホスファチジルセリンによる全身性エリテマトーデス発症抑制メカニズムの解析, さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」平成27年度研究報告会, 口頭, 巻出久美子, 東京, 2015.11.6, 国内
102. LysoPS受容体のサブタイプ選択的アゴニストの開発, BMB2015, ポスター, 上水明治、井上飛鳥、井久保仁也、中村翔、ジョン・セジン、佐山美紗、岸貴之、巻出久美子、尾谷優子、大和田智彦、青木 淳賢, 神戸, 2015.12.1-4, 国内
103. CRISPR/Cas9システムを用いたLysoPS受容体TKOマウスの作製, BMB2015, ポスター, 新上雄司・井上飛鳥・巻出久美子・青木 淳賢, 神戸, 2015.12.1-4, 国内

104. 新規リゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン (LysoPS) とその腫瘍免疫における役割, AMED-CREST「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域, 口頭, 新上雄司・巻出久美子・青木 淳賢, 逗子, 2015.11.9-10, 国内
105. 巻出久美子, 新上雄司, 井上飛鳥, 青木 淳賢, 腫瘍免疫におけるリゾホスファチジルセリンの役割, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
106. 新上雄司, 巻出久美子, 井上飛鳥, 青木 淳賢, 新規 LysoPS 受容体の抗体産生における役割, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
107. 佐藤慧太, 鈴木健介, 新上雄司, 巻出久美子, 青木 淳賢, Con A 誘発性肝炎におけるリゾホスファチジルセリンの役割, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
108. Tokunaga F. (Gunma Univ.), Linear ubiquitination-mediated NF- $\kappa$ B regulation, 2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling, January 23, 2015, 国内
109. 徳永文稔 (大阪市大)、直鎖状ユビキチン鎖が紡ぐ炎症・免疫シグナル制御と疾患、第 23 回分子皮膚科学フォーラム、2016 年 4 月 15 日、国内
110. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” KVA-JSPS seminar, Stockholm, Sweden, 2016, 6/6-10
111. 直鎖状ユビキチン鎖による炎症・免疫シグナル制御とその破綻による疾患, 口頭, 徳永文稔, 第 67 回日本電気泳動学会総会シンポジウム, 2016/8/27, 国内.
112. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy, 7/28-30, 国内
113. Osamu Nureki “Structure-based development of genome-editing tool, CRISPR-Cas9 towards medical applications” Biology and Synchrotron Radiation 2016, San Francisco, USA, 2016, 8/21-25
114. 濡木理「立体構造に基づく CRISPR:Cas9 ゲノム編集ツールの開発と医療への応用」高遠シンポジウム, 2016, 8/25-26, 国内
115. 濡木理 “Structures of CRISPRs and Structure-based development of genome-editing tools” 日本ゲノム編集学会第 1 回大会 (基調講演), 2016, 9/6-7, 国内
116. 濡木理「立体構造に基づくゲノム編集ツールの開発と医療への展望」Molecular Cardiovascular Conference II, 2016/9/2, 国内
117. Osamu Nureki “Structure and function, and structure-based drug design of ATX-ENPP2 signaling axis” 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
118. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における直鎖状ユビキチン鎖の寄与, 口頭, 徳永文稔, 第 89 回日本生化学会大会シンポジウム, 2016/9/26, 国内.
119. 濡木理「立体構造に基づく CRISPR の分子機構とゲノム編集ツールの開発」第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内
120. 炎症・免疫シグナル伝達経路とユビキチン鎖による制御と疾患, 口頭, 徳永文稔, 第 54 回数理解理学研究会, 2016/11/8, 国内.
121. Optineurin の直鎖状ユビキチン鎖結合性と筋萎縮性側索硬化症, 口頭, 徳永文稔, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/11/30, 国内.
122. コムギ無細胞ヒト 20,000 種プロテインアレイを基盤とした直鎖状ポリユビキチン鎖結合タンパク質の探索, ポスター, 中島達朗, 高橋宏隆, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/1, 国内.

123. コムギ無細胞系を基盤としたヒトの脱ユビキチン化酵素(DUB)プロテインアレイを用いたポリユビキチン基質特異性解析, ポスター, 桑田翔平, 岡田健吾, 高橋宏隆, 後藤栄治, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/1, 国内.
124. コムギ無細胞タンパク質アレイ解析によって見出された、NEMO 結合性新規 DUB の NF- $\kappa$ B 制御機構の解析, ポスター, 高橋宏隆, 桑田翔平, 後藤栄治, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 濡木理, サイエンスアゴラ: ゲノム編集を考える: ゲノム編集で嫌いな人を好きになれませんが、病気は治せるかもしれません, 2016/11/5, 日本科学未来館 (東京)
2. 濡木理「立体構造に基づく CRISPR ゲノム編集ツールの開発」東京大学理学部公開講演会, 2017/3/28, 東京大学安田講堂 (東京)

(4) 特許出願  
該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation (AMED-CREST) “Creation of Basic Medical Technologies to Clarify and Control the Mechanisms Underlying Chronic Inflammation” research area

研究開発課題名： (日本語) 脂質メディエーターによる慢性炎症惹起機構の解明  
(英語) The mechanism of chronic inflammation evoked by lipid mediators

研究開発担当者 (日本語) 東北大学大学院薬学研究科 教授 青木淳賢  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University, Professor, Junken Aoki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人東京大学 大学院理学系研究科 濡木 理 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, Yatomi Y. Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J Lipid Res.* 58:763-771 (2017)
2. Kurano M, Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, Aoki J, Yatomi Y. Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome. *J Lipid Res.* 58:433-442 (2017)
3. Jung S, Inoue A, Nakamura S, Kishi T, Uwamizu A, Sayama M, Ikubo M, Otani Y, Kano K, Makide K, Aoki J, Ohwada T. Conformational Constraint of the Glycerol Moiety of Lysophosphatidylserine Affords Compounds with Receptor Subtype Selectivity. *J Med Chem.* 59:3750-3776 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 卷出久美子, 新上雄司, 井上飛鳥, 青木淳賢, 腫瘍免疫におけるリゾホスファチジルセリンの役割, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
2. 新上雄司, 卷出久美子, 井上飛鳥, 青木淳賢, 新規 LysoPS 受容体の抗体産生における役割, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内
3. 佐藤慧太, 鈴木健介, 新上雄司, 卷出久美子, 青木淳賢, Con A 誘発性肝炎におけるリゾホスファチジルセリンの役割, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation (AMED-CREST) “Creation of Basic Medical Technologies to Clarify and Control the Mechanisms Underlying Chronic Inflammation” research area

研究開発課題名： (日本語) 脱ユビキチン化酵素による NF- $\kappa$ B 制御の分子基盤  
(英語) Molecular basis for deubiquitinase-mediated NF- $\kappa$ B regulation

研究開発担当者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学・教授・徳永文稔  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pathobiochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Fuminori Tokunaga

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授 濡木理 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 6件）

1. NAKAZAWA S, OIKAWA D, ISHII R, AYAKI T, TAKAHASHI H, TAKEDA H, ISHITANI R, KAMEI K, TAKEYOSHI I, KAWAKAMI H, IWAI K, HATADA I, SAWASAKI T, ITO H, NUREKI O, TOKUNAGA F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Communications*. 2016, 7, 12547.
2. OMURA H, OIKAWA D, NAKANE T, KATO M, ISHII R, ISHITANI R, TOKUNAGA F, NUREKI O. Structural and functional analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. *Scientific Reports*. 2016, 6, 34756.
3. SHIBATA Y, TOKUNAGA F, GOTO E, KOMATSU G, GOHDA J, SAEKI Y, TANAKA K, TAKAHASHI H, SAWASAKI T, INOUE S, OSHIUMI H, SEYA T, NAKANO H, TANAKA Y, IWAI K, INOUE J. HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathogens*. 2017, 13, e100162.
4. YAMAMOTOYA T, NAKATSU Y, MATSUNAGA Y, FUKUSHIMA T, YAMAZAKI H, KANEKO S, FUJISHIRO M, KIKUCHI T, KUSHIYAMA A, TOKUNAGA F, ASANO T, SAKODA H. Reduced SHARPIN and LUBAC formation may contribute to CCl<sub>4</sub>- or acetaminophen-induced liver cirrhosis in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, 18, 326.
5. HATTORI M, SHIMUZU A, OIKAWA D, KAMEI K, KAIRA K, ISHIDA-YAMAMOTO A, NAKANO H, SAWAMURA D, TOKUNAGA F, ISHIKAWA O. ER stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*. (in press).
6. GOTO E, TOKUNAGA F. Decreased linear ubiquitination of NEMO and FADD on apoptosis with caspase-mediated cleavage of HOIP. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017, 485, 152-159.



(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 直鎖状ユビキチン鎖による炎症・免疫シグナル制御とその破綻による疾患, 口頭, 徳永文稔, 第 67 回日本電気泳動学会総会シンポジウム, 2016/8/27, 国内.
2. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における直鎖状ユビキチン鎖の寄与, 口頭, 徳永文稔, 第 89 回日本生化学会大会シンポジウム, 2016/9/26, 国内.
3. 炎症・免疫シグナル伝達経路とユビキチン鎖による制御と疾患, 口頭, 徳永文稔, 第 54 回数理医学研究会, 2016/11/8, 国内.
4. Optineurin の直鎖状ユビキチン鎖結合性と筋萎縮性側索硬化症, 口頭, 徳永文稔, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/11/30, 国内.
5. コムギ無細胞ヒト 20,000 種プロテインアレイを基盤とした直鎖状ポリユビキチン鎖結合タンパク質の探索, ポスター, 中島達朗, 高橋宏隆, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/1, 国内.
6. コムギ無細胞系を基盤としたヒトの脱ユビキチン化酵素(DUB)プロテインアレイを用いたポリユビキチン基質特異性解析, ポスター, 桑田翔平, 岡田健吾, 高橋宏隆, 後藤栄治, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/1, 国内.
7. コムギ無細胞タンパク質アレイ解析によって見出された、NEMO 結合性新規 DUB の NF- $\kappa$ B 制御機構の解析, ポスター, 高橋宏隆, 桑田翔平, 後藤栄治, 徳永文稔, 澤崎達也, 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 2016/12/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし