

Title	Mechanism underlying IKK activation mediated by the linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)
Author(s)	藤田, 宏明
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34578">https://hdl.handle.net/11094/34578</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論 文 内 容 の 要 旨

〔 題 名 〕

Mechanism underlying IKK activation mediated by the linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)  
(LUBACによるIKK複合体活性化メカニズムの解析)

学位申請者 藤田 宏明

The LUBAC ubiquitin ligase complex, composed of HOIL-1L, HOIP, and SHARPIN, specifically generates linear polyubiquitin chains. LUBAC-mediated linear polyubiquitination has been implicated in the NF- $\kappa$ B activation. NEMO is a substrate of LUBAC, but the precise molecular mechanism underlying linear chain-mediated NF- $\kappa$ B activation has not been fully elucidated. Here, I demonstrate that linear polyubiquitinated NEMO activates the I $\kappa$ B kinase (IKK) complex more potently than unanchored linear chains. Crystal structure of the complex between HOIP NZF1 and NEMO CC2-LZ domains, which are involved in HOIP-NEMO interaction, and mutational analyses revealed that NEMO mutations that impair linear ubiquitin recognition activity and that evade from recognition by LUBAC synergistically suppress signal-induced NF- $\kappa$ B activation. Moreover, HOIP NZF1 binds to NEMO and ubiquitin simultaneously and HOIP NZF1 mutants defective in interaction with either NEMO or ubiquitin could not restore signal-induced NF- $\kappa$ B activation. I also showed that homotypic interaction in the kinase domain of IKK2 seems to be involved in linear chain-mediated activation of IKK2. Collectively, these results indicate crucial roles of linear polyubiquitination of NEMO in the IKK activation, in which the HOIP NZF1 domain is involved, as well as the *in-trans* recognition of NEMO-conjugated linear ubiquitin chains by on another IKK complex.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 藤 田 宏 明 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 仲野 徹
	副 査 教授 吉森 保
	副 査 教授 高木 淳一
	副 査 特任教授 黒崎 知博
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>藤田宏明の所属研究室では直鎖状ポリユビキチン鎖を特異的に生成するLUBACユビキチンリガーゼがNF-<math>\kappa</math>Bの活性化に関与すること、またLUBACの基質としてIKK複合体のNEMOを報告してきた。しかし、NEMOの直鎖状ポリユビキチン化がIKK複合体、NF-<math>\kappa</math>Bを活性化する分子メカニズムは明確ではなかった。藤田宏明は、新たに構築した試験管内IKK複合体活性化系を用いて、IKK複合体の活性化には2分子長の直鎖状ポリユビキチン鎖がNEMOに付加されれば十分であることを示した。また、ユビキチンリガーゼが基質のユビキチン化に先立ち、基質と選択的に結合することに着目し、LUBAC-NEMOの結合ドメインの共結晶構造解析を行い、構造に基づいてNEMOおよびHOIPの変異体を作製した。NEMO、HOIP、いずれの変異ともに、細胞内でのNEMOの直鎖状ポリユビキチン化、IKK複合体の活性化を減弱させたことから、NEMOの直鎖状ポリユビキチン化がIKK複合体の活性化を惹起することが示唆された。さらに、NEMOの直鎖状ポリユビキチン化がIKK2分子の交互リン酸化を促進することでIKK複合体を活性化することを示した。これらの結果はNEMOの直鎖状ポリユビキチン化がIKK複合体を惹起するという、IKK活性化の分子機構を明らかにした優れた研究成果であり、学位に値するものと認める。</p>	