

日本学士院賞 受賞者 岩井 一宏



略歴	生年	専攻学科学目
昭和三四年	九月	生化学・細胞生物学
昭和六〇年	三月	
同 六〇年	六月	
平成 四年	三月	
同 四年	三月	
同 四年一〇月		
同 五年	四月	
同 八年	三月	
同 九年	六月	
同 一一年	四月	
同 一三年	七月	
同 二〇年	四月	
同 二〇年	四月	
同 二四年	四月	
同 三〇年一〇月		

京都大学医学部医学科卒業
神戸市立中央市民病院内科研修医
京都大学大学院医学研究科博士課程修了
博士(医学)
京都大学医学部助手
米国立衛生研究所(NIH) 研究員
京都大学大学院医学研究科助手
京都大学大学院生命科学研究所教授
京都市立大学大学院医学研究科教授
大阪大学大学院生命機能研究科教授
大阪大学大学院医学系研究科教授(兼任)
京都大学大学院医学研究科教授(現在に至る)
京都大学大学院医学研究科長(現在に至る)

博士（医学）岩井一宏氏の「直鎖状ユビ

キチン鎖の発見とその炎症応答制御に関

する研究」に対する授賞審査要旨

ユビキチン系はユビキチンをポリマーであるユビキチン鎖として結合することで、タンパク質を分解に導く翻訳後修飾系として発見された。一九九〇年代になってユビキチン依存的タンパク質分解系の研究は大きく発展し、二〇〇四年に発見者らにノーベル化学賞が授与されている。しかし、二〇〇〇年代になって分解以外の役割やユビキチン鎖の多様性が報告されたのに加え、ユビキチン鎖の種類によってタンパク質の制御様式が異なることが示唆され、ユビキチン研究はさらに大きく発展しつつあった。

二〇〇〇年代初頭まではユビキチン鎖はユビキチンに七個存在するリジン残基のいずれかを介して形成され、三種の酵素系のカスケード反応の繰り返しでユビキチン鎖の遠位端に一つずつユビキチンを結合させることで伸長すると想定されていた。しかし、岩井一宏氏はそのユビキチン鎖の伸長仮説は酵素学概念を逸脱することに疑問を抱いて解析に着手し、二〇〇六年にリジン残基ではな

く、N末端のメチオニンを介する新奇なユビキチン鎖を発見し、直鎖状ユビキチン鎖 (linear ubiquitin chain) と命名した。

ユビキチンは真核生物に遍く存在している。そのため、単細胞生物である出芽酵母の遺伝学などを駆使して研究が進捗し、出芽酵母にも七個のリジン残基を介したユビキチン鎖は存在することが知られていた。しかし、N末端を介する直鎖状ユビキチン鎖は進化の過程で出現して動物界にのみ存在する特異なユビキチン鎖であり、生化学的手法を用いた岩井氏による直鎖状ユビキチン鎖の発見はユビキチン研究に新概念を導入した画期的な成果であった。さらに直鎖状ユビキチン鎖の唯一の生成酵素複合体を発見して LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) と命名した。今日、この名称は世界的に定着しており、岩井氏の発見者としての名声は非常に高く、多くの論文で引用されている。

岩井氏は、直鎖状ユビキチン鎖、LUBACは進化の途上で出現するので高次機能制御に寄与していると考え、その生理機能の解析に着手した。そして、炎症応答をはじめとして細胞生存、発生・分化など多くの生命現象に中核的に機能する重要な細胞内シグナル伝達系である NF- κ B 経路を正に制御すること、プログラム細胞死を抑制することを発見するなど、直鎖状ユビキチン鎖の生理的重要性を明らかにした。とりわけ、NF- κ B 活性化に関する発見は IKK 鎖が直

接的に寄与するとの従来説と相反する結果であり大きな議論を巻き起こした。しかし現在では、IKK活性化にはNEMOの直鎖状ユビキチン鎖による修飾と同ユビキチン鎖の認識が主たる役割を演じていることが明確になっている。直鎖状ユビキチン鎖は細胞死制御、NF- κ B活性化制御を通して炎症応答制御に重要な働きを果たしていることが明確となり、岩井氏の発見はNF- κ B、細胞死制御研究に大きなパラダイムシフトをもたらしたと評価されている。

岩井氏はまた、LUBAC、直鎖状ユビキチン鎖と疾患との関係に關しても大きな貢献を果たしている。同氏はマウスを用いた解析から遺伝子異常でLUBACが著減することで、NF- κ B活性化の減弱によって免疫不全、細胞死亢進によって自己炎症性疾患様症状が惹起されることを発見した。この発見はLUBACサブユニットの変異がヒトの自己炎症性症候群様と免疫不全を示す先天性疾患の原因の発見に繋がっている。また、直鎖状ユビキチン鎖の生成亢進がB細胞リンパ腫の原因となること、LUBAC阻害でB細胞リンパ腫の増殖が抑制されることなどを報告し、直鎖状ユビキチン鎖と種々の疾患との関連も明確にした。加えて、岩井氏の発見を端緒として、数多くの病原微生物がLUBACを抑制する因子を分泌することで感染を成立させることが報告されている。

近年、LUBACの機能亢進が汎用される抗がん剤であるシスプラ

チンへの耐性や抗PD-1抗体によるがん免疫チェックポイント療法耐性に關与することも報告されているのに加え、直鎖状ユビキチン鎖シグナル抑制不全が代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの発症に關わることも報告されている。岩井氏は、直鎖状ユビキチン鎖が關与する疾患治療へ繋がる可能性を持つ、LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖生成の抑制のみならず、亢進させる人為的な制御方法開発の基礎も確立している。

これらの業績は、岩井氏の生化学的な疑問に端を発した基礎研究の過程で見出した新たな発見を、自らの手でその生理機能、疾患への関与を解明して世界的に注目される研究に育て上げたものである。それゆえ、岩井氏の直鎖状ユビキチン鎖、LUBACの発見は我が国が世界に誇るべき、真に独創的な研究の一つであるのに加え、疾患治療の新たな可能性を提示するものであり、日本学士院賞に相応しい業績である。

主要な著書・論文の目録

1. Iwai, K, Klausner, RD, and Rouault, TA: Requirements for iron-regulated degradation of the RNA binding protein, iron regulatory protein 2. *EMBO J*, 14: 5350-5357, 1995.
2. Iwai, K, Drake, SK, Wehr, NB, Weissman, AM, La Vaute, TM, Minato, N, Klausner, RD, Levine, RL, and Rouault, TA: Iron-dependent oxidation, ubiq-

- utination, and degradation of iron regulatory protein 2: Implications for degradation of oxidized proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 95, 4924–4928, 1998.
3. Yamataka, K, Ishikawa, H, Megumi, Y, Tokunaga, F, Kamie, M, Rouault, TA, Morishima, I, Minato, N, Ishimori, K, and Iwai, K: Identification of the ubiquitin-protein ligase that recognizes oxidized IIRP2. **Nat. Cell Biol.**, 5, 336–340, 2003.
 4. Kirisako, T, Kamei, K, Murata, S, Kato, M, Fukunoto, H, Kamie, K, Sano, S, Tokunaga, F, Tanaka, K, and Iwai, K: A ubiquitin ligase complex assembles linear polyubiquitin chains. **EMBO J.**, 25, 4877–4887, 2006.
 5. Tokunaga, F, Sakata, S-I, Saeki, Y, Satomi, Y, Kirisako, T, Kamei, K, Nakagawa, T, Kato, M, Murata, S, Yamaoka, S, Yamamoto, M, Akira, S, Takao, T, Tanaka, K, and Iwai, K: Involvement of linear polyubiquitination of NEMO in NF- κ B activation. **Nat. Cell Biol.**, 11, 123–132, 2009.
 6. Tokunaga, F, Nakagawa, T, Nakahara, M, Saeki, Y, Taniguchi, M, Sataka, S-I, Tanaka, K, Nakano, H, and Iwai, K: SHARPPIN is a component of the NF- κ B activating linear ubiquitin chain assembly complex. **Nature**, 471, 633–636, 2011.
 7. Im, K-S, Gack, MU, Tokunaga, F, Shi, M, Wong, L-Y, Iwai, K, and Jung, JU: Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I and TRIM25-mediated type-I interferon induction. **Mol. Cell**, 41, 354–365, 2011.
 8. Ikeda, F, Deribe, YL, Skånland, SS, Stieglitz, B, Grabbe, C, Franz-Wachtel, M, van Wijk, SIL, Goswami, P, Nagy, V, Terzic, J, Tokunaga, F, Androulidaki, A, Nakagawa, T, Pasparakis, M, Iwai, K, Sundberg, JP, Rittinger, K, Schaefer, L, Macek, B, and Djikic, I: SHARPPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF- κ B activity and apoptosis. **Nature**, 471, 637–641, 2011.
 9. Sato, Y, Fujita, H, Yoshikawa, A, Yamashita, M, Yamagata, A, Kaiser, SE, Iwai, K, and Fukui, S: Specific recognition of linear ubiquitin chains by the Npl4 zinc finger (NZF) domain of the HOIL-1L subunit of the linear ubiquitin chain assembly complex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 108, 20520–20525, 2011.
 10. Iwai, K: Diverse ubiquitin signaling in NF- κ B activation. **Trends Cell Biol.**, 22, 355–364, 2012.
 11. Sasaki, Y, Sano, S, Nakahara, M, Murata, S, Kometsani, K, Aiba, Y, Sakamoto, S, Watanabe, Y, Tanaka, K, Kurosaki, K, and Iwai, K: Defective immune responses in mice lacking LUBAC-mediated linear ubiquitination in B cells. **EMBO J.**, 32, 2463–2476, 2013.
 12. Yang, Y, Schmitz, R, Mitala, JJ, Jr, Whiting, A, Xiao, W, Ceribelli, M, Wright, G W, Zhao, H, Yang, Y, Xu, W, Rosenwald, A, Ott, G, Gascoyne, RD, Connors, JM, Rimsza, LM, Campo, E, Jaffe, ES, Delabie, J, Sneland, EB, Bratzel, RM, Tubbs, RR, Cook, JR, Weisenburger, DD, Chan, WC, Westner, A, Krühlik, MJ, Iwai, K, Bernal, F, and Staudt, LM: Essential role of the linear ubiquitin chain assembly complex in lymphoma revealed by rare germline polymorphisms. **Cancer Discov.**, 4, 480–493, 2014.
 13. Takiuchi, T, Nakagawa, T, Tamaya, H, Fujita, H, Sasaki, Y, Saeki, Y, Takeda, H, Sawasaki, T, Buchberger, A, Kimura, T, and Iwai, K: Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN. **Genes Cells**, 19, 254–272, 2014.
 14. Fujita, H, Rahighi, S, Aktia, M, Kato, R, Sasaki, Y, Wakatsuki, S, and Iwai, K: Mechanism underlying IKK activation mediated by the linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). **Mol. Cell Biol.**, 34, 1322–1335, 2014.
 15. Iwai, K, Fujita, H, and Sasaki, Y: Linear ubiquitin chains: NF- κ B signalling, cell death, and beyond. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, 15, 503–508, 2014.
 16. Rodgers, MA, Bowman, J, Fujita, H, Orazio, N, Shi, M, Liang, Q, Amartya, R, Kelly, TJ, Iwai, K, Ting, J, and Jung, JU: The linear ubiquitin assembly com-

- plex (LUBAC) is essential for NLRP3 inflammasome activation. **J. Exp. Med.**, 211: 1333–1347, 2014.
17. Sakamoto, H, Egashira, S, Saito, N, Kirisako, T, Miller, S, Sasaki, Y, Matsumoto, T, Shimonishi, M, Komatsu, T, Terai, T, Ueno, T, Hanaoka, K, Kojima, H, Okabe, T, Wakatsuki, S, Iwai, K, and Nagano, T: Gliotoxin suppresses NF- κ B activation by selectively inhibiting linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). **ACS Chem. Biol.**, 10: 675–681, 2015.
 18. Sasaki, K, and Iwai, K: Roles of linear ubiquitinylation, a crucial regulator of NF- κ B and cell death, in the immune system. **Immunol. Rev.**, 266: 175–189, 2015.
 19. MacDuff, DA, Reese, TA, Kimney, JM, Weiss, LA, Song, C, Zhang, X, Kambal, A, Duan, E, Carro, JA, Boisson, B, Laplantine, E, Israel, A, Picard, C, Colonna, M, Edelson, BT, Sibley, LD, Stallings, CL, Casanova, JL, Iwai, K, and Virgin, HW: Phenotypic complementation of genetic immunodeficiency by chronic herpesvirus infection. **eLife**, 4: e04494, 2015.
 20. Fujita, H, Tokunaga, A, Shimizu, S, Whiting, AL, Aguilar-Alonso, F, Takagi, K, Walinda, E, Sasaki, Y, Shimokawa, T, Mizushima, T, Ohki, I, Ariyoshi, M, Tochio, H, Bernal, F, Shirakawa, M, and Iwai, K: Cooperative domain formation by homologous motifs in HOIL-1L and SHARPIN plays crucial roles in LUBAC stabilization. **Cell Rep.**, 23: 1192–1204, 2018.
 21. Sasaki, K, Himeno, A, Nakagawa, T, Sasaki, Y, Kiyonari, H, and Iwai, K: Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death. **Nat. Commun.**, 10: 3878, 2019.
 22. Brazeo, PL, Morales-Nebreda, L, Magnani, ND, Garcia, JG, Misharin, AV, Ridge, KM, Budinger, GRS, Iwai, K, Dada, LA, and Schnajder, JI: Linear ubiquitin assembly complex regulates lung epithelial-driven responses during influenza infection. **J. Clin. Invest.**, 130: 1301–1314, 2020.
 23. Fuseya, Y, Fujita, H, Kim, M, Ohtake, F, Nishide, A, Sasaki, K, Saeki, Y, Tanaka, K, Takahashi, R, and Iwai, K: The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.**, 22: 663–673, 2020.
 24. Jo, T, Nishikori, M, Kogure, Y, Arima, H, Sasaki, K, Sasaki, Y, Nakagawa, T, Iwai, F, Momose, S, Shiraiishi, A, Kiyonari, H, Kagaya, N, Omuki, T, Shin-ya, K, Yoshida, M, Kataoka, K, Ogawa, S, Iwai, K, and Takaori-Kondo, A: LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress. **Blood**, 136: 684–697, 2020.
 25. Iwai, K: Discovery of linear ubiquitination, a crucial regulator for immune signaling and cell death. **FEBS J.**, 288: 1060–1069, 2021.