

水島恒裕
Mizushima, T.

I ユビキチン - プロテアソームタンパク質分解経路 反応機構の解明

X-ray structural analysis of the ubiquitin proteasome protein degradation pathway.

ユビキチン - プロテアソームタンパク質分解経路は生体内において不要タンパク質を特異的に認識し分解することにより、細胞周期の制御やタンパク質の品質管理といった、多くの生体機能調節に関わっている。本経路において特異的タンパク質分解の役割を担う 26S プロテアソームは分子量 250 万、66 のサブユニットからなる超分子複合体を形成し機能しており、さらに、不要タンパク質を認識しユビキチンを付加するユビキチンリガーゼの多くが超分子複合体を形成している。複合体を形成することにより高度な機能を獲得した、これらのタンパク質の立体構造を解析することによりその反応機構の解明を目指す。

II 赤痢菌エフェクタータンパク質の構造解析による 感染機構の解明

Structural analysis of *Shigella* effector proteins to reveal the pathogenic mechanism

赤痢菌は感染に際しエフェクターと呼ばれる約 30 種類のタンパク質を宿主細胞に分泌し、宿主の持つ防御機構を妨げることで感染を拡大する。赤痢菌エフェクターは免疫系や細胞接着に関連する宿主内タンパク質を標的として働いており、赤痢菌エフェクターと宿主内標的タンパク質の立体構造を X 線結晶構造解析により複合体状態で決定し、感染機構の理解と共に特異的阻害による治療薬開発の基盤とすることを目的とする。

発表論文 List of Publications

- 1 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., Non-canonical UBA–UBL interaction mediates formation of linear ubiquitin chain assembly complex. *EMBO rep.*, **13**, 462-468. (2012)
- 2 Kim, S., Nishide, A., Saeki, Y., Takagi, K., Tanaka, K., Kato, K. and Mizushima, T. New crystal structure of proteasome-dedicated chaperone Rpn14 at 1.6 Å resolution. *Acta Cryst F* **68**, 517-521. (2012)
- 3 Tanaka, K., Mizushima, T., Saeki, Y. The proteasome: molecular machinery and pathophysiological roles. *Biol. Chem.* **393**, 217-234. (2012)
- 4 Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Ashida, H., Ogawa, M., Mizushima, T., Sasakawa, C. A bacterial effector targets the TRAF6-NF κ B pathway to modulate the acute inflammatory response to bacterial invasion of epithelial cells. *Virulence*, **3**, 4-7. (2012)
- 5 Kumoi, K., Satoh, T., Murata, K., Hiromoto, T., Mizushima, T., Kamiya, Y., Noda, M., Uchiyama, S., Yagi, H., Kato, K., An archaeal homolog of proteasome assembly factor functions as a proteasome activator. *PLoS One*, **8**, e60294. (2013)
- 6 Nishide, A., Kim, M., Takagi, K., Himeno, A., Sanada, T., Sasakawa, C., Mizushima, T. Structural basis for the recognition of Ubc13 by the *Shigella flexneri* effector OspI. *J Mol Biol.* (2013) in press

科学研究費補助金等

- 1 文部科学省科学研究費補助金（平成 23～24 年度）新学術領域研究 公募 構造細胞生物学
研究課題 26S プロテアソーム複合体構造解析による超分子作動機構に関する研究
研究代表者 水島恒裕
- 2 科学研究費助成基金助成金（平成 23～24 年度）挑戦的萌芽研究
研究課題 真核細胞プロテアソームの試験管内再構成
研究代表者 水島恒裕
- 3 科学研究費助成事業（平成 24～26 年度）基盤研究 B
研究課題 赤痢菌エフェクターの複合体構造解析による感染機構の解析
研究代表者 水島恒裕
- 4 文部科学省科学研究費補助金（平成 24～28 年度）新学術領域研究 計画 ユビキチンネットワーク
研究課題 選択的ユビキチン識別機構の構造生物学
研究代表者 水島恒裕