

水島恒裕  
Mizushima, T.

## I ユビキチン - プロテアソーム経路 反応機構の解明

X-ray structural analysis of the ubiquitin proteasome pathway

ユビキチン - プロテアソーム経路は生体内において特異的にタンパク質をユビキチン化修飾することにより、細胞周期の制御やタンパク質の品質管理といった、多くの生命現象を調節する役割を担っている。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、機能している。また、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 48 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。その際、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いる。赤痢菌エフェクターと宿主内標的タンパク質の複合体構造を X 線結晶構造解析により決定することで感染機構の理解を目指す。さらに、エフェクターを特異的に阻害す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 Kimura, Y., Tanigawa, M., Kawawaki, J., Takagi, K., Mizushima, T., Maeda, T. and Tanaka, K. Conserved model of yeast Bro1 family V domains for interaction with YP(X)nL motif-containing target proteins. *Eukaryot Cell*, **14**, 976-982. (2015)
- 2 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. The Structural Differences between a Glycoprotein Specific F-box Protein Fbs1 and its Homologous Protein FBG3. *PLoS One*, e0140366. (2015)
- 3 Olsvik, HL., Lamark, T., Takagi, K., Bowitz Larsen, K., Evjen, G., Øvervatn, A., Mizushima, T. and Johansen, T. FYCO1 Contains a C-terminally Extended, LC3A/B-preferring LC3-Interacting Region (LIR) Motif Required for Efficient Maturation of Autophagosomes during Basal Autophagy. *J. Biol. Chem*, **290**, 29361-74. (2015)
- 4 Tanaka, H., Takahashi, T., Xie, Y., Minami, R., Yanagi, Y., Hayashishita, M., Suzuki, R., Yokota, N., Shimada, M., Mizushima, T., Kuwabara, N., Kato, R., Kawahara, H. A conserved island of BAG6/Scythe is related to ubiquitin domains and participates in short hydrophobicity recognition. *FEBS J.* (2015) **283**, 662-677. (2016)
- 5 高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕：赤痢菌エフェクターIpaH9.8 基質認識ドメインのX線結晶構造解析、第15回 日本蛋白質科学会年会、2015年6月24-26日、あわぎんホール(徳島市) ポスター発表
- 6 西尾和也・鈴木恵利奈・駒田雅之・水島恒裕：14-3-3 蛋白質における脱ユビキチン化酵素 USP8 の機能制御機構の構造基盤、日本結晶学会年会、2015年10月17-18日、大阪府立大(大阪府堺市) ポスター発表
- 7 大津彩織・高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕：赤痢菌エフェクタータンパク質 IpaH9.8 による NEMO の認識機構の解析、日本結晶学会年会、2015年10月17-18日、大阪府立大(大阪府堺市) ポスター発表
- 8 西出旭・高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕：赤痢菌エフェクターOspI 触媒機構の解明、日本結晶学会年会、2015年10月17-18日、大阪府立大(大阪府堺市) ポスター発表

## 大学院生命理学研究科

博士後期課程

西出 旭

博士前期課程

大津 彩織

## 科学研究費補助金等

### 1 科学研究費助成事業（平成 27～29 年度）基盤研究 B

研究課題 赤痢菌エフェクターによる新規標的タンパク質認識、感染機構の構造生物学的解析

研究代表者 水島恒裕

### 2 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 ユビキチン系バイオロジー

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

### 3 文部科学省 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム 革新的がん医療シーズ育成領域

研究課題 細胞内ストレス応答機構を標的とした分子標的薬の開発

（創薬標的ストレス応答関連タンパク質の構造解析）

研究代表者 小松雅明 （分担 水島恒裕）