

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 病原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

病原菌は感染に際しエフェクターと呼ばれる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、病原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。病原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 Crystal structure of the substrate recognition domain of Shigella IpaH9.8 E3 ligase. Takagi, K., Kim, M., Sasakawa, C., and Mizushima, T. *Acta Cryst* **F72**, 269-275. (2016)
- 2 p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. Saito, T., Ichimura, Y., Taguchi, K., Suzuki, T., Mizushima, T., Takagi, K., Hirose, Y., Nagahashi, M., Iso, T., Fukutomi, T., Ohishi, M., Endo, K., Uemura, T., Nishito Y., Okuda, S., Obata, M., Kouno, T., Imamura, R., Tada, Y., Obata, R., Yasuda, D., Takahashi, K., Fujimura, T., Pi, J., Lee, MS., Ueno, T., Ohe, T., Mashino, T., Wakai, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Motohashi, H., Waguri, S., Soga, T., Yamamoto, M., Tanaka, K. and Komatsu, M. *Nat Commun.* **7**, Article number: 12030. (2016)
- 3 Structural analysis of a function-associated loop mutant of the substrate recognition domain of Fbs1 ubiquitin ligase. Nishio, K., Yoshida, Y., Tanaka, K. and Mizushima, T. *Acta Cryst* **F72**, 619-626. (2016)
- 4 西出旭, Kim Minsoo, 高木賢治, 古田徹郎, 笹川千尋, 水島恒裕: 赤痢菌エフェクターOspI 触媒機構の解明、第 16 回 日本蛋白質科学会年会、2016 年 6 月 7-9 日、福岡国際会議場 (福岡市) ポスター発表
- 5 高木賢治, 大津彩織, Kim Minsoo, 水島恒裕: 赤痢菌エフェクターIpaH9.8 による NEMO 認識機構の解析、第 16 回 日本蛋白質科学会年会、2016 年 6 月 7-9 日、福岡国際会議場 (福岡市) ポスター発表
- 6 高木賢治, 水島恒裕: p62 を介した Keap1、LC3 複合体状態の解析、第 89 回 日本生化学会大会 2016 年 9 月 25-27 日、セイン大国際センター(仙台市) ポスター発表
- 7 西出旭, Kim Minsoo, 桑原直之, 加藤龍一, 笹川千尋, 水島恒裕: 構造学的手法を用いた赤痢菌エフェクターIpaH ファミリーの反応機構の解析、第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、パシフィコ横浜 (横浜市) ポスター発表
- 8 森山周, 西尾和也, 中務邦雄, 嘉村巧, 水島恒裕: クエン酸合成酵素 Cit2 およびリガンド複合体の結晶構造解析、第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、パシフィコ横浜 (横浜市) ポスター発表
- 9 西尾和也, 森山周, 中務邦雄, 嘉村巧, 水島恒裕: F-box タンパク質 Ucc1 によるクエン酸合成酵素 Cit2 の認識機構、第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、パシフィコ横浜 (横浜市) 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: 赤痢菌エフェクターによる NF- κ B を介した炎症応答抑制機構の構造学的研究

科学研究費補助金等

- 1 科学研究費助成事業 (平成 28~30 年度) 挑戦的萌芽研究

研究課題 病原細菌ユビキチンリガーゼの構造的特徴と機能発現機構の解析

研究代表者 水島恒裕

2 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

3 科学研究費補助金（平成 24～28 年度）新学術領域研究 計画 ユビキチンネオバイオロジー

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