

## 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

水島恒裕・西尾和也

Mizushima, T., Nishio, K.

ユビキチンによる翻訳後修飾は、特異的タンパク質分解・DNA修復・転写・免疫応答等を調節するシグナル伝達経路の制御において中核的な役割を担っている。本経路において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はヒトでは約600種類存在し、状況に応じ適切なシグナル伝達の役割を担う。また、ユビキチン化修飾されたタンパク質は分子量250万、66サブユニットからなる超分子複合体タンパク質26Sプロテアソームにより特異的に分解される。これら高度なシステムで機能するタンパク質群の立体構造を決定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 bacterial effector proteins to reveal the pathogenic mechanism

水島恒裕・西尾和也

Mizushima, T., Nishio, K.

病原細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により感染を拡大する。その際、病原細菌エフェクターは宿主の炎症応答・細胞接着・オートファジー等を制御するタンパク質に作用し防御応答を阻害する。病原細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、構造生物学的手法を用いて解析することにより感染機構の理解を目指す。

### 発表論文 List of Publications

- I-1 Crystallographic snapshots of EF-hand protein MCFD2 complexed with intracellular lectin ERGIC-53 involved in glycoprotein transport. Satoh, T., Nishio, M., Suzuki, K., Yagi-Utsumi, M., Kamiya, Y., Mizushima, T., Kato, K., *Acta Cryst F* 76, 216-221. (2020)

- I-2 p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and antioxidative stress response. Kageyama, S., Gudmundsson, S., Sou, Y., Ichimura, Y., Tamura, N., Kazuno, S., Ueno, T., Miura, Y., Noshiro, D., Abe, M., Mizushima, T., Miura, N., Okuda, S., Motohashi, H., Lee, J., Sakimura, K., Ohe, T., Noda, N., Waguri, S., Eskelinen, E., and Komatsu, M. *Nat Commun.* 12, Article number: 16. (2021)
- I-3 Neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency caused by heterozygous missense mutation of the proteasome subunit  $\beta$ -type 9. Kanazawa, N., Hemmi, H., Kinjo, N., Ohnishi, H., Hamazaki, J., Mishima, H., Kinoshita, A., Mizushima, T., Hamada, S., Hamada, K., Kawamoto, N., Kadowaki, S., Honda, Y., Izawa, K., Nishikomori, R., Tsumura, M., Yamashita, Y., Tamura, S., Orimo, T., Ozasa, T., Kato, T., Sasaki, I., Fukuda-Ohta, Y., Wakaki-Nishiyama, N., Inaba, Y., Kunimoto, K., Okada, S., Taketani, T., Nakanishi, K., Murata, S., Yoshiura, K., Kaisho, T. *medRxiv* (2021)
- II-1 平木慶人・西出旭・高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕：X線結晶構造解析による赤痢菌エフェクターIpaH1.4及び2.5の基質認識機構の解析、日本結晶会 令和2年度年会 オンライン開催、2020

## 大学院生命理学研究科

博士後期過程

平木慶人：赤痢菌エフェクターによる宿主炎症応答阻害機構の解析

## 科学研究費補助金等

- 1 科学研究費助成事業（令和2～5年度）基盤研究（B） 課題番号：20H03198  
研究課題 病原細菌エフェクターによるNF- $\kappa$ B経路を標的とした感染機構の解析  
研究代表者 水島恒裕
- 2 科学研究費助成事業（令和2～4年度）基盤研究（B） 課題番号：20H03790  
研究課題 もやもや病や脳梗塞の遺伝性リスク因子の機能解析  
研究代表者 手塚徹  
研究分担 水島恒裕
- 3 科学研究費助成事業（令和2～5年度）基盤研究（B） 課題番号：20H02878  
研究課題 病原因子の分解を誘導する分子標的型新規抗菌剤の開発基盤の構築  
研究代表者 Kim Minsoo  
研究分担 水島恒裕
- 4 公益財団法人武田科学振興財団 2020年特定研究助成  
研究課題 小胞体・ゴルジ体ストレス応答を軸とした新規創薬戦略の基盤構築  
研究代表者 吉田秀郎  
研究分担 水島恒裕