

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 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.* **425**, 2623-2631. (2013)
- 2 Kobayashi, T., Ogawa, M., Sanada, T., Mimuro, H., Kim, M., Ashida, H., Akakura, R., Yoshida, M., Kawalec, M., Reichhart, VM., Mizushima, T., Sasakawa, C. The *Shigella* OspC3 Effector Inhibits Caspase-4, Antagonizes Inflammatory Cell Death, and Promotes Epithelial Infection. *Cell Host & Microbe* **13**, 570-583. (2013)
- 3 Ichimura, Y., Waguri, S., Sou, Y., Kageyama, S., Hasegawa, J., Ishimura, R., Saito, T., Yang, Y., Kouno, T., Fukutomi, T., Hoshii, T., Hirao, A., Takagi, K., Mizushima, T., Motohashi, H., Lee, M., Yoshimori, T., Tanaka, K., Yamamoto, M., Komatsu, M. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *M. Mol Cell* **51**, 618-631. (2013)
- 4 Uekusa, Y., Okawa, K., Yagi-Utsumi, M., Serve, O., Nakagawa, Y., Mizushima, T., Yagi, H., Saeki, Y., Tanaka, K., and Kato, K. Backbone ¹H, ¹³C, and ¹⁵N assignments of yeast Ump1, an intrinsically disordered protein that functions as a proteasome assembly chaperone. *Biomol NMR Assign.* (2013)
- 5 Fukutomi, T., Takagi, K., Mizushima, T., Ohuchi, N., and Yamamoto, M. Kinetic, Thermodynamic and Structural Characterizations of Association between Nrf2-DLGex Degron and Keap1. *Moll Cell Biol.*, **34**, 832-846. (2014)
- 6 Takagi, K., Mizushima, T., Mechanisms of Regulation of p62 in Autophagy and Implications for Health and Disease. Autophagy. Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging, Vol. 1. Molecular Mechanisms Chapter 2 Pages 35-44, Academic Press (2014)
- 7 高木賢治・水島恒裕 プロテアソーム複合体形成シャペロンの構造と作用機構 生化学 **85**, 789-794. (2013)

科学研究費補助金等

- 1 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
- 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 ユビキチンネバ イロジュー
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