

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 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 Lystad, A., Ichimura, Y., Takagi, K., Yang, Y., Pankiv, S., Kanegae, Y., Kageyama, S., Suzuki, M., Saito, I., Mizushima, T., Komatsu, M. and Simonsen, Structural determinants in GABARAP required for the selective binding and recruitment of ALFY to LC3B positive structures. *EMBO rep.*, **15**, 557-565. (2014)
- 2 Satoh, T., Saeki, Y., Hiromoto, T., Wang, YH., Uekusa, Y., Yagi, H., Yoshihara, H., Yagi-Utsumi, M., Mizushima, T., Tanaka, K. and Kato, K., Structural basis for proteasome formation controlled by an assembly chaperone Nas2. *Structure*, **22**, 731-743. (2014)
- 3 Takagi, K., Saeki, Y., Yashiroda, H., Yagi, H., Kaiho, A., Murata, S., Yamane, T., Tanaka, K., Mizushima, T. and Kato, K., Pba3-Pba4 heterodimer acts as a molecular matchmaker in proteasome α -ring formation. *Biochem Biophys Res Commun.*, **450**, 1110-1114. (2014)
- 4 Yashiroda, H., Toda, Y., Otsu, S., Takagi, K., Mizushima, T. and Murata, S., N-terminal $\alpha 7$ deletion of the proteasome 20S core particle substitutes for yeast PI31 function. *Mol Cell Biol.*, **35**, 141-152. (2015)
- 5 Kim, M., Otsubo, R., Morikawa, H., Nishide, A., Takagi, K., Sasakawa, C. and Mizushima, T., Bacterial Effectors and Their Functions in the Ubiquitin-Proteasome System: Insight from the Modes of Substrate Recognition. *Cells*, **3**, 848-864. (2014)
- 6 佐伯泰・水島恒裕 プロテアソームの作動機構とダイナミクス 実験医学 増刊, 羊土社 **32**, 159-164. (2014)
- 7 水島恒裕 プロテアソームおよびユビキチン系タンパク質 日本の結晶学(II)-その輝かしい発展-, 日本結晶学会,322-323. (2014)

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)