

ID No.	339
研究課題名	赤痢菌病原因子の構造解析による作用機構の解明と創薬への応用
研究代表者	水島 恒裕（兵庫県立大学・教授）
研究組織	
受入教員	金 玟秀（東京大学医科学研究所・特任准教授）
研究分担者	西出 旭（兵庫県立大学・大学院生）
	大津 彩織（兵庫県立大学・大学院生）
	大坪 亮太（東京大学医科学研究所・特任研究員）
	小野 敬子（東京大学医科学研究所・技術職員）
研究報告書	
赤痢菌エフェクターによる多様な感染拡大の機構を構造生物学的な手法を用いて明らかにすることを目指し、以下の研究を行った。 1. OspIの機能発現機構の解析 OspIはUbc13を脱アミド化修飾することにより、TRAF6の自己ユビキチン化による活性化を阻害することで、TRAF6により制御される生体防御反応を妨げている。Ubc13の脱アミド化の有無がTRAF6の活性化におよぼす影響を、等温滴定型熱量測定を用いて解析した。その結果、Ubc13の脱アミド化はTRAF6との直接の相互作用を消失させることを示すと共に、野生型Ubc13とTRAF6の結合様式を明らかにした。さらに、脱アミド化型Ubc13のX線結晶構造解析を行い、その立体構造を決定した。これらの結果をもとにUbc13の脱アミド化によるTRAF6との複合体形成阻害の分子機構を考察した。 2. IpaHファミリーの阻害剤探索と構造解析 IpaHファミリーはユビキチンリガーゼ活性を有するエフェクターであり、宿主のユビキチン-プロテアソーム経路を利用することで、生体防御に関わるタンパク質を分解へと導く。IpaH 9.8はInhibitor of KappaB Kinase complexの一つであるNEMOのユビキチン化を行うエフェクターである。IpaH9.8による基質認識機構の解明を目指し、IpaH9.8基質認識ドメインの発現系構築、精製、結晶化を行い、X線結晶構造解析により立体構造を決定した。また、IpaHファミリーの機能制御を目指し、IpaHタンパク質と阻害化合物の相互作用および阻害効果を等温滴定型熱量測定(iTC)、表面プラズモン共鳴法(SPR)を用いて解析した。また、それらの結果より阻害効果の見られた化合物を使用し、IpaHタンパク質と阻害化合物の複合体を作製し結晶化を行った。	