

つげ ひであき
津下 英明

生命科学部 教授
博士(理学) / 北海道大学
タンパク質動態研究所 所員
感染症分子研究センター長

ホームページ URL

<http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/tsuge/tsugelab/index.html>

主な研究業績

- Yamada T, Yoshida T, Kawamoto A, Mitsuoka K, Iwasaki K, and Tsuge H*. Cryo-EM structures reveal translocational unfolding in the clostridial binary iota toxin complex. *Nat Struct & Mol Biol.* 27(3):288-296. doi: 10.1038/s41594-020-0388-6. (2020)
- Yoshida T., Tsuge H.* Substrate N2 atom recognition mechanism in pierisin family DNA-targeting, guanine-specific ADP-ribosyltransferase ScARP. *J Biol Chem* 293(36):13768-13774(2018)
- Toda A, Tsurumura T, Yoshida T, Tsumori Y, Tsuge H*. Rho GTPase Recognition by C3 Exoenzyme Based on C3-RhoA Complex Structure. *J Biol Chem.* 290 (32) : 19423-32. (2015)
- Tsurumura T, Qiu H, Tsumori Y, Oda M, Nagahama M, Sakurai J, Tsuge H* Arginine ADP-ribosylation mechanism based on structural snapshots of iota-toxin and actin complex. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 110(11) : 4267-4272. (2013)
- Kuzuhara T, Kise D, Yoshida H, Horita T, Murazaki Y, Nishimura A, Echigo N, Utsunomiya H, Tsuge H* Structural basis of the influenza A virus RNA polymerase PB2 RNA-binding domain containing the pathogenicity-Determinant lysine 627 residue. *J Biol Chem.* 284 (11) : 6855-60. (2009)
- Tsuge H.*, Nagahama M., Oda M., Iwamoto S., Utsunomiya H., Victor E.M., Katunuma N., Nishizawa M. and Sakurai J. Structural basis of actin recognition and arginine ADP-ribosylation by Clostridium perfringens iota-toxin. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 105 (21) : 7399-7404. (2008)
- Tsuge H.*, Nagahama M., Nishimura H., Hisatsune J., Sakaguchi Y., Itogawa Y., Katunuma N. and Sakurai J. Crystal structure and site-directed mutagenesis of enzymatic components from Clostridium perfringens iota-toxin. *J Mol Biol.* 325 (3) : 471-483. (2003)
- Tsuge H.*, Nishimura T., Tada Y., Asao T., Turk D., Turk V. and Katunuma N. Inhibition mechanism of cathepsin L-specific inhibitors based on the crystal structure of papain-CLIK148 complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 266 (2) : 411-416. (1999)

研究テーマ Research theme

感染症タンパク質と
ヒトタンパク質複合体構造解析から創薬へ

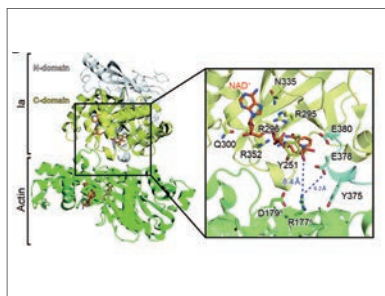
概要 Overview

ウェルシュ菌由来二成分毒素の作用機作と基質特異性

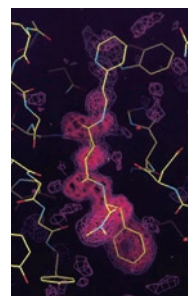
ウェルシュ菌のイオタ毒素は二成分毒素であり、アクチン特異的な ADP リボシル化毒素 Ia とこれを細胞内に送り込む膜透過装置としての Ib からなります。Ia は宿主の細胞のアクチン細胞骨格系に影響を与えます。この二成分毒素の構造と機能を明らかにするために、2003 年、ウェルシュ菌の Ia の X 線結晶構造解析を行ないました。X 線結晶構造解析により補酵素 NAD との結合が見え、その反応機構がわかりました (JMB 2003)。

さらに我々は Ia とその基質であるアクチンとの複合体構造を明らかにすることで、「いかにタンパク質を認識するか、そして修飾アミノ酸を決定しているか」基質認識機構解明を進めてきました (PNAS 2008, 2013)。この複合体構造を見ることは世界で他に誰も成功していません。

2020 年、タンパク質膜透過の仕組みを理解するためにクライオ電子顕微鏡を用いて Ib 膜孔および Ia 結合した Ib 膜孔の原子分解能の構造を明らかにしました (Nat Struct & Mol Biol, 2020)。この結果、いかに Ib 膜孔が Ia の N 末端を解いて膜を透過させるのかがわかってきました。この二成分毒素の間には、人の感染症としてより重要なディフィシル菌 (CDT) や炭疽菌の二成分毒素 (PA) があります。「見ることから生命現象の理解へ、さらに基礎研究から阻害剤開発などの応用研究へ」も取り組んでいます。



Ia- アクチン複合体構造



カテプシンL阻害剤(CLIK)の創薬 (津下, 勝沼信彦)

応用分野 Application areas

タンパク質構造をもとにした創薬。

低分子とタンパク質の相互作用。

新規タンパク質のデザイン。

タンパク質と酵素に関わる基礎研究のアドバイス。