

# 感染症分子研究センター 研究報告

津 下 英 明  
感染症分子研究センター

## 要 旨

感染症分子研究センターは、疫学研究に病原分子研究を加えた組織である。センターの構成は下記の5つの部門からなる。令和3年度の研究成果を報告する。

第1部門	鳥インフルエンザ研究部門	高桑 敷田
第2部門	人獣共通感染症研究部門	西野 前田
第3部門	節足動物媒介感染症研究部門	前田 染谷
第4部門	感染症制御研究部門	横山
第5部門	感染症分子研究部門	津下 敷田

## はじめに

鳥インフルエンザ研究センターは、他に類を見ない鳥インフルエンザ専門の特化型の研究機関として、平成18年10月の開設以来、社会に向けて研究成果を発信し社会の負託に答えてきた。特に産官学連携においては、国内外の研究機関との共同研究、受託研究等を通して抗菌性、抗ウイルス性の素材や材料等を開発し、鳥インフルエンザウイルスの感染を未然に防ぐことで社会に貢献をしてきた。鳥インフルエンザ研究センターで重ねてきた研究実績・成果をさらに発展させて、学术界・産業界・地域社会に向けさらには世界へとより一層の貢献を果たしていくために、平成30年度から鳥インフルエンザ研究センターを発展的に解消して、感染症分子研究センターが設置された。感染症分子研究センターの主な設置目的は、下記のとおりである。

(1) 鳥インフルエンザウイルスから研究対象を拡大して、広く“感染症”に関する寄生虫、細菌、真菌、ウイルス等の病原体を扱うことで、より広範な研究成果を生み出して社会に貢献していく。(2) 感染症分子の研究を通して、予防と治療法開発につながる基礎研究を進めていく。(3) 研究対象を拡大することにより、より積極的に産業界や他研究機関との共同研究・受託研究等を推進することで、社会の負託に答えていく。(4) さまざまな感染症に係る正しい知識・予防法などの啓発活動を通して、感染症の拡大を防ぎ、地域社会への貢献を果たしていく。

## 第1部門 鳥インフルエンザ研究部門 高桑 藪田

### 1. 研究概要

A型インフルエンザウイルスは水禽類、家禽類などの鳥類、ヒト、ブタ、ウマなどの哺乳類等の多様な宿主に感染する。すべての亜型は自然宿主である水禽類に由来するが、ヒトを含む哺乳類に感染するウイルスの亜型は限られていた。1997年に香港で発生したH5N1亜型鳥インフルエンザは、ヒトへの感染は報告されなくなったものの、現在もアジアを中心に世界的に流行し、国内の養鶏場において発生を繰り返している。さらにH5N1亜型以外の亜型の鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染が確認されている。2013年に発生以降、中国ではH7N9亜型ウイルスにより、少なくとも600名以上が死亡している。また、ヒトに感染性を示す鳥インフルエンザウイルスの亜型が、多数出現してきている。そこで、国内および高病原性鳥インフルエンザの常在国であるベトナムの野鳥について、鳥インフルエンザウイルスの保有状況を調査し、ウイルスの伝播における野鳥の役割を解明する。また、鳥インフルエンザウイルスが哺乳類において増殖性を獲得することに関与するウイルスの変異を探索し、今後、出現し得るパンデミックウイルスの予測を目指す。さらに、野鳥等によって国内に持ち込まれたウイルスの養鶏場への侵入による被害を抑えるため、防疫に有効な新たな消毒薬を共同研究等による開発を目指す。

### 2. 本年度の研究成果

(1) 今年度、昨年に続き2年連続して日本国内において、高病原性鳥インフルエンザが発生した。北海道から鹿児島県の30農場で発生事例が起こり、200万羽近い鶏が殺処分された。2021年秋にH5N8亜型ウイルスによる発生で始まり、年末からH5N1亜型ウイルスによる発生に変わっており、国内に最初に持ち込まれたウイルスとは異なるウイルスが、国内に侵入したと考えられる。例年は、北帰行により国内から渡り鳥がいなくなる3月頃には終息していたが、特に北海道の広範囲な地域において、4月下旬まで猛禽類やカラスなど死亡野鳥の感染事例が報告され、さらにキツネとタヌキといった野生動物においても感染事例が報告された。我々は、国内に飛来する野鳥について、継続的に鳥インフルエンザウイルスの保有状況の調査を行っている。本年度、琵琶湖周辺および山陰地方の調査において糞便試料を採取し、琵琶湖周辺、島根および鳥取より、それぞれ130、306および116検体から、ウイルス分離を行った。島根では鳥インフルエンザウイルス3株、鳥取では1株を分離した。また、長野県において発見された死亡野鳥27羽のうちの11羽(スワブ22検体)について、高病原性鳥インフルエンザの確定検査機関として検査を行い、すべて陰性であったことを確認した。今後も、国内において高病原性鳥インフルエンザの発生する可能性が高く、引き続き、野鳥のウイルス保有状況を継続して監視する必要がある。

(2) パンデミックを引き起こすことが懸念されている H9N2 亜型鳥インフルエンザウイルスにおいて、哺乳類に対する病原性に関わる新たな変異として、ウイルス内部タンパク質である PB2 タンパク質の N195S 変異を同定した。E627K の変異に N195S 変異が加わることで、マウスに対する病原性が高まることが示されている。N195S 変異による作用機序の詳細な解析を行っている。

(3) 以前より、鳥インフルエンザウイルスに対するヨード活性炭の抗ウイルス効果について (株) 化研と共同で研究を行い、開発に取り組んでいたヨード活性炭を改良し、散布型消毒剤ヨドックス粒として (株) エーアンドエーマテリアルより事業化 (販売) が進められている。

#### 論文・著書

Natori Y, Kinase Y, Ikemoto N, Spaziani F, Kojima T, Kakuta H, Fujita J, Someya K, Tatenuma K, **Yabuta T, Takakuwa H**, Otsuki K. Activated Carbon Impregnated with Elementary Iodine: Applications against Virus- and Bacteria-Related Issues. **Journal of Carbon Research**. 2021, 7 (4), 86. (査読有り)

#### 学会発表

なし

#### その他

なし

## 第2部門 人獣共通感染症研究部門 西野 前田

### 1. 研究概要

ヒトと動物の双方に感染する病原体により引き起こされる人獣共通感染症は、ヒトに重篤な疾患を引き起こすとともに、家畜を含む多くの動物種に重大な疾患を引き起こす。本研究部門では、ボルナウイルス感染症とフラビウイルス感染症について研究を行っている。

ボルナウイルスは、ヒト、家畜、野生動物および愛玩動物に持続的に感染し、神経疾患を引き起こす。ボルナウイルスは、血清疫学調査において、動物では約20%、ヒトでは献血者において数%から抗体が検出されており、特に動物では予想以上に広がっている。感染動物の多くが不顕性感染をしているが、運動障害、行動学的異常、味覚障害などを発症する場合があります、重篤な場合は致死性である。また、ヒトにおいては、リスからの感染、あるいは移植後の感染により、重篤な神経疾患が引き起こされている。そのため、感染動物の発症機序を明らかにすることは動物とヒトにおける本疾病を予防するうえで重要な課題である。

一方、日本脳炎ウイルス (JEV) やデングウイルス (DENV)、ウエストナイルウイルス (WNV) 等が引き起こすフラビウイルス感染症では、ウイルスの抗原性が似ているため、感染の鑑別が困難であり、その方法論の開発が急務である。そこで、本研究ではウイルスの中空ウイルス粒子 (SvP s、ウイルスの殻の中にゲノム RNA を含まない) やウイルス様粒子 (VLP、一度だけ感染するレポーター発現粒子) を用いた、安全で信頼性の高いフラビウイルス感染鑑別法を開発を目指している。また、ウイルスの感染に重要であると考えられているエンベロープ蛋白質 (E) 蛋白質のドメインⅢを標的とする、抗ウイルス薬の開発を目指している。

### 2. 本年度の研究成果

(1) ボルナ病ウイルス (BoDV) 感染の発病メカニズムにおけるストレスの影響を探るために、ウイルス感染3週間後のマウスにストレスホルモンである副腎皮質ホルモン (CORT) 錠剤を埋め込み、長期的な病態の変化を解析した。その結果、CORT 処置により一過性に体重減少が遅れたが長期的には著しい体重減少を伴う全身状態の悪化が引き起こされた。その原因として、脳内ウイルス量の増加、小脳での炎症の重度化による機能障害の可能性が示唆された。以上の結果から、感染後のストレス負荷等による CORT の体内濃度の上昇は、一過性の症状軽減を示すが、長期的には感染病態の悪化の原因になる可能性が示唆された。

(2) フラビウイルスに属する日本脳炎ウイルス (JEV)、ウエストナイルウイルス (WNV) およびデングウイルス1型 (DENV1) のE蛋白質のドメインⅢ (DⅢ) 領域を有し、他のE蛋白質DIおよびDII領域はWNVに由来するキメラE蛋白質を用いて、各ウイルスに対する抗ウイルス血清について感染鑑別試験 (ウエスタンブロット) を行ったところ、効果的に鑑別す

ることができた。この結果は、E 蛋白質の D III 領域が感染鑑別のための良い標的となることを示している。

#### 論文・著書

西野佳以、ウイルス性神経疾患におけるストレスの影響ならびに COVID-19 パンデミックにおける社会問題への一考、京都産業大学世界問題研究所紀要、第 37 巻、p.121-125 (2022) (査読無し)

#### 学会発表

1. 西野佳以、ウイルス性神経疾患におけるストレスの影響、京都産業大学世界問題研究所第 2 回定例研究会、2021.5.26 (京都市) (招待講演)
2. 西野佳以、深田彩人、立花蓮、木村享史、コルチコステロン前処置によるボルナ病ウイルス 1 感染マウスの病態の悪化、第 68 回日本ウイルス学会、2021.11.16-18 (神戸市)
3. 奥西慧菜、秋山総一郎、深田彩人、立花蓮、木村享史、西野佳以、ボルナ病ウイルス 1 感染マウスにおけるコルチコステロンの長期的影響、第 68 回日本ウイルス学会、2021.11.16-18 (神戸市)
4. 前田秋彦“ウイルスは世界を巡る”第 43 回都市有害生物学会 (オンライン)、2021.3.18 (招待講演)

#### その他

1. 第 20 回 日本バイオセーフティ学会 (2021.11.30-12.2) を主催した。

## 節足動物媒介感染症部門 前田 染谷

### 1. 研究概要

近年、蚊やマダニ等の節足動物が媒介する感染症が世界的な公衆衛生上の問題となっている。京都市は毎年、数100万人の国内外の観光客が訪れる世界有数の観光都市であり、地球上の様々な地域より節足動物媒介感染症が侵入する危険性がある。これまでの私たちの研究から、京都に生息するマダニが、これまでに日本での報告がなかったウイルスや細菌を保有していることを明らかにした。従来、京都市の環境中に生息していた節足動物や野生動物が未知の病原微生物を有することが明らかとなったことから、本研究の成果を通して、医学・獣医学上のさらなる重要な知見が得られることが期待される。本研究では、これら節足動物が保有する病原微生物を検出・分離する。また、京都市に生息する野生動物における感染状況について疫学的に解析する。

### 2. 本年度の研究成果

(1) 過年度に引き続き、節足動物媒介性感染症の病原体の生態を明らかにするため、野生動物の生息状況調査および節足動物の生息状況調査を継続して実施した。京都産業大学周辺のマダニを週1回の割合で捕集し、捕獲したマダニについて種別を鑑定し、動物やヒトにマダニ媒介性感染症を引き起こす重症熱性血小板減少症ウイルス (SFTS)、ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) およびトゴトウイルス (THOV) の保有状況を調査した。SFTS および TBEV は使用したマダニ90プールは、いずれも陰性であった。THOVについては擬陽性率が高く、再検討する必要がある。また、ハクビシンから分離された *Bartonella henselae* について、MLST 解析や MST 解析を実施したところ、猫ひっかき病を発症した患者由来株と Sequence Type や MST 型が一致することが明らかとなった。

(2) 昨年度、2013年に京都市で捕集したフタトゲチマダニから分離した野生型のトゴトウイルス HI-Kamigamo-25 株 (WT-THOV) をマウスで継代培養によりマウス馴化株 (MA-THOV) を得た。本年度は、両ウイルスを定法にしたがってクローン化し、それぞれのクローンのマウスにおける病原性、ゲノム配列について MA-THOV と比較解析した。その結果、MA-THOV クローンも、MA-THOV と同様にマウスに致死的であり、そのゲノム配列に MA-THOV に認められた PB2 (ウイルスの RNA 依存 RNA 合成酵素の一つ) 遺伝子に2か所、および GP (ウイルスの膜蛋白質) 遺伝子に1か所の変異は維持されていた。

### 論文・著書

なし

**学会発表**

前田秋彦 “ウイルスは世界を巡る” 第 43 回都市有害生物学会（オンライン）、2021.3.18（招待講演）

金美来、村岡綾、古賀由希恵、奥村昌美、川道美枝子、三宅慶一、前田秋彦、染谷梓. ハクビシンから分離された *Bartonella* の系統学的解析. 第 164 回日本獣医学会学術集会、2021.9.7～13（オンライン）

**その他**

1. 第 20 回 日本バイオセーフティ学会（2021.11.30-12.2）を主催した。

## 第4部門 感染症制御研究部門 横山

### 1. 研究概要

液胞型プロトン ATPase (V-ATPase) と ATP 合成酵素  $F_0F_1$  は、回転することで働く回転分子モータータンパク質である。V-ATPase は、ATP を使って小胞内にイオンを輸送し、その酸性化を通して様々な生理現象を担う。たとえば、毒素の活性化や、抗原タンパク質の分解による抗原提示など感染症に関する重要な分子基盤を担っている。 $F_0F_1$  は、ミトコンドリアの内膜、葉緑体のチラコイド膜に存在し、ATP 合成酵素として働く。また結核菌などの細菌の細胞膜にも存在し、ATP 合成することで好気的環境下での細菌の増殖を支える。クライオ電子顕微鏡は、今や構造生物学の主流となり、結晶化が困難で構造解析できない膜タンパク質などの構造を、時には原子分解能近くの精度で見ることが可能にする有力な手法になった。我々は、この技術をいち早くとり入れ、世界に先駆けて V 型 ATP 合成酵素の回転に伴う構造変化を明らかにした。また、結核菌の  $F_0F_1$  は、抗結核薬の有望な標的分子であり、多剤耐性化した結核感染症に対する薬剤の創出につながることを期待される。感染症の分子基盤の重要な部分を担う V-ATPase の構造機能の解明、および抗結核剤の創出につながる結核菌  $F_0F_1$  の構造決定をする目的として研究を進めている。

### 2. 本年度の研究成果

本年度は、V-ATPase の回転機構の解明を目的として、クライオ電子顕微鏡による動的構造解析を行った。今回の研究では、V/A-ATPase 全体を材料として単粒子解析したが、膜表在性の  $V_1$  部分と膜内在性の  $V_0$  部分が相対的に動いているため、 $V_1$  部分に焦点をあてて構造解析した。この場合  $V_0$  部分の構造は不明瞭になる。ここでは、ATP を加水分解して回転する  $V_1$  部分に焦点をあてた構造解析の結果を述べ、 $V_0$  部分については、その構造とそこから明らかになったプロトン透過機構について別の機会にて紹介させていただく。

触媒部分である  $V_1$  ドメインは、触媒部位を形成する 3 つの AB dimer が、回転軸サブユニットを取り囲んでいる。3 つの AB dimer は、ヌクレオチドの有りなしにかかわらず、開いた構造 (AB 開)、やや閉じた構造 (AB 準閉)、閉じた構造 (AB 閉) からなっていた。

ATP 濃度が高い条件での構造では、すべての触媒部位に ATP もしくは、分解産物である ADP の密度が観察された ( $V_{3nuc}$ )。

ATP 濃度が低く、ATP 結合が律速段階になる条件では、AB 準閉、AB 閉にヌクレオチドの密度が観察されたが、AB 開にはヌクレオチドの密度がなかった。このことは、AB 開に ATP が結合して  $V_{3nuc}$  構造になることを示す。つまり、すべての触媒部位がヌクレオチドで占められてから、軸の回転が起こることになる。ATP の加水分解が遅くなる ATP アナログを基質として用いた条件で得られた構造では、AB 閉には ADP が、AB 準閉には ATP が結合していた



( $V_{prehyd}$ )。このことは、得られた構造が AB 準閉の ATP の分解を待っている状態であることを示す。すなわち、AB 準閉の ATP が分解されるには、AB 閉への構造変化が伴うことになる。AB 準閉→AB 閉の構造変化は、軸の回転を伴うので、ATP の加水分解反応と軸の回転が共役していることを示唆する。ATP の加水分解反応は、熱散逸を伴う自発反応なので、軸の回転が触媒部位間の自由エネルギー差によって駆動されることが明らかになった。

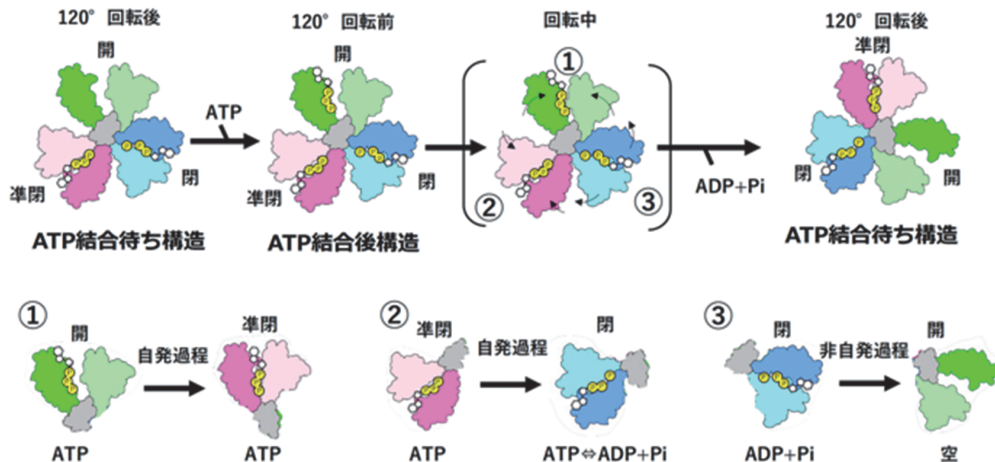


図 ATP 結合待ち構造の触媒部位 (空) に ATP が結合して ATP 結合後構造になる。①結合した ATP による開から準閉への構造変化、② ATP が結合した準閉から ATP が加水分解される状態にある閉への構造変化、③ ADP と Pi が結合した閉が軸の回転により開になることで ADP と Pi が放出される。②は、ATP が結合した準閉と、分解される状態にある ATP が結合した閉との間に、結合した ATP の状態による自由エネルギー差があり、自発過程になる。①～③の進行と軸の 120° 回転が協同することで、1 分子の ATP が分解され ATP 結合待ち構造に戻る。

## 論文・著書

1. Kishikawa J, Nakanishi A, Nakano A, Saeki S, Furuta A, Kato T, Mitsuoka K, and Yokoyama K. *Nature Communications* volume 13, Article number: 1213 (2022)

## 学会発表

1. Structural intermediates in rotary V/A-ATPase from initial to steady state visualized by time-resolved cryo-electron microscopy. 中西温子、岸川淳一、西澤知宏、光岡薫、横山謙 第 59 回 日本生物物理学会年会 オンライン開催 11/2021 オンライン発表
2. クライオ電子顕微鏡による ATP 合成酵素の回転機構の解明 中野敦樹、中西温子、岸川淳一、横山謙 2021 年 第 94 回 日本生化学会大会 オンライン開催 12/2021 ポスター発表
3. クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析による ATP  $\gamma$  S 存在下 V/A-ATPase の中間体構造 佐伯詩織、岸川淳一、中西温子、中野敦樹、横山謙 第 94 回 日本生化学会大会 オンライン開催 12/2021 ポスター発表

4. 好熱菌 FoF1 の動的構造解析によって回転機構を明らかにする。中野敦樹、中西温子、岸川淳一、横山謙 2022年1/8 生体運動研究合同班会 名古屋大学 口頭発表
5. 構造スナップショットで解き明かす V 型 ATPase の回転機構 横山謙 2022年1/8 生体運動研究合同班会 名古屋大学 口頭発表

#### その他

特になし。

## 第5部門 感染症分子研究部門 津下 藪田

### 1. 研究概要

タンパク質の構造は今や生命の基礎理解に必要な不可欠なものとなりつつある。タンパク質複合体、特に感染症因子と宿主であるヒトのタンパク質の相互作用を見たいと考えている。この基礎研究から将来的には感染症を予防や治癒する新たな創薬の可能性が生まれる。現在以下の研究テーマを軸として研究を進めている。X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡を主要な手段として用いる。

(1) ADPリボシル化毒素とその標的分子複合体の構造生物学：様々な病原微生物はADPリボシル化毒素（ADPRT）を分泌して、宿主のタンパク質を修飾し、宿主のシグナル伝達系に影響を与える。この反応特異性とその反応機構の詳細を明らかにすべく、様々なADPリボシル化毒素（酵素）とその基質複合体での結晶構造解析を進めている。

(2) 細菌トランスロコンの構造と輸送機構の解明：*C.perfringens* や *C.difficile* が持つバイナリー毒素は上述したアクチンをADPリボシル化する毒素（A成分）とこれを膜内へ輸送する装置（トランスロコン）（B成分）からなる。特にトランスロコンの構造と機能－タンパク質膜透過の仕組み－に焦点をあてた研究を進めている。

### 2. 本年度の研究成果

*C.perfringens* が持つ binary 毒素である、膜孔形成毒素 Ib の構造と機能解析を進めている。膜孔形成毒素 Ib はアクチン特異的 ADP リボシル化する酵素 Ia を膜透過させるトランスロコンである。Ia がアクチンの ADP リボシル化毒性を発揮するためには Ib が①水溶性プレ膜孔オリゴマー（7量体）を形成、次に細胞膜上で構造変化をおこし② Ib オリゴマーからなる膜孔を形成、③これに Ia が結合し、Ia の立体構造がほどけて、④ Ia が Ib オリゴマー膜孔を通過する、この4つのステップが必要となる。2020年、cryo EMを用いた単粒子解析により、Ib膜孔とIaが結合したIb膜孔の構造をそれぞれ2.9Åの分解能で決定することに成功し *Nature Structural & Molecular Biology* 誌に掲載した。Ia-Ib膜孔の解析から、二成分毒素において初めて、酵素成分が二次構造を失う様子を捉え、膜透過の直前の姿を報告した。

我々の発表とはほぼ同時に、ディフィシル菌の二成分毒素 CDT の構造が海外のグループにより報告された。ディフィシル菌は抗生物質耐性菌の感染が問題とされ、2つの毒素（TcdA, TcdB）の他にイオタ毒素と類似の二成分毒素を持ち、この二成分毒素が重症化に関わっているかが注目されている。2つのグループが、この毒素の構造を独立に発表したが、面白いのは、この2つともにダブルヘプタマーの構造であることである。イオタ毒素は7量体であるが、CDTbはこれが、2つ合わさったダブルヘプタマーの14量体構造をとる。この構造だと、膜に孔を開

けることができない、また CDTa の膜透過にも支障があると考えられる。CDT でも生理的な 7 量体の構造があるのではないかと考え、その膜孔の構造決定を行った。また CDTa が結合した CDTb 膜孔の構造もわかっておらず、これを明らかにするためにサンプルの調製と電子顕微鏡でのデータ測定と解析を行った。さらに 3D 多様性解析を用いて、タンパク質アンフォールディングの動的な構造変化を初めて捉えた。すでにプレプリントサーバーに公開して、さらに新たなデータを加えての論文化を進めている。

近年日本で起きた食中毒で、ウェルシュ菌のエンテロトキシン (CPE) 欠損株の関与が疑われ、新規の食中毒毒素が見出された。この毒素は *Clostridium perfringens* iota-like toxin (CPIL) と命名された。CPIL は CPIL-a、CPIL-b の 2 つのコンポーネントからなる二成分毒素である。前述のイオタ毒素と比較しながら CPIL-b 膜孔調製と構造解析を始めた。特に CPIL-b のクランプ最狭部位はイオタおよび CDT と異なっており、毒性発現の比較研究を行っている。これら二成分毒素の、タンパク質の輸送機構、毒性発現機構を明らかにする。また、これらの透過阻害剤にも注目して研究をすすめている。

## 論文・著書

1. Kawamoto A., Yamada T., Yoshida T, Kato T, and Tsuge H. Cryo-EM structures of the translocational binary toxin complex CDTa-bound CDTb-pore from *Clostridium dufficile* *Research Square*. 2021  
<https://www.researchsquare.com/article/rs-1018941/v1> (査読なし)
2. 吉田徹、山田等仁、津下英明 X 線結晶学者のためのクライオ電子顕微鏡解析の手引き：クライオ電子顕微鏡による二成分毒素の構造解析：トキシン膜透過システムの構造基盤 (査読あり：総説) 日本結晶学会誌 v64 (2), p69-76 (2022) (査読あり)

## 学会発表

1. 山田等仁、吉田徹、川本晃大、光岡薫、岩崎憲治、津下英明 “Translocational unfolding of binary toxin produced by *Clostridium perfringens*” 日本蛋白質科学会 2021.6.16-18
2. 津下英明、山田等仁、川本晃大、吉田徹 “ウェルシュ菌二成分毒素複合体のクライオ電子顕微鏡による構造解析：ADP リボシル化毒素の細胞内輸送機構の解明細胞内輸送機構の解明” 日本ビタミン学会第 73 回大会 2021.6.21
3. 山田等仁、吉田徹、川本晃大、光岡薫、岩崎憲治、津下英明 “Cryo-EM analysis revealed translocational unfolding in *C. perfringens* binary iota toxin” European workshop on bacterial protein toxin (ETOX 2021) 2021.7.28-8.1
4. 山田等仁、吉田徹、川本晃大、光岡薫、岩崎憲治、津下英明 “クライオ電子顕微鏡によって明らかにした二成分毒素の膜透過機構” 毒素シンポジウム 2021.9.9-10

5. 川本晃大、山田等仁、吉田徹、加藤貴之、津下英明 “クライオ電子顕微鏡によるディフィシル菌由来の二成分毒素複合体の構造とそのタンパク質膜透過機構” ビタミン B 研究委員会 第 465 回協議会 2021.11.27
6. 津下英明 “ウェルシュ菌およびディフィシル菌由来の二成分毒素：クライオ電子顕微鏡による複合体構造とその膜透過機構” 第 95 回日本細菌学会 S11 細菌毒素研究の新たな展開を目指して（招待公演）2022.3.31

### その他

3つの学会で、博士課程3年の山田等仁さんが、学会賞を受賞した。

日本蛋白質科学会（若手奨励賞受賞、若手奨励賞優秀賞受賞）

European workshop on bacterial protein toxin (ETOX 2021)（ポスター賞受賞）

毒素シンポジウム（奨励賞受賞）

# Performance Reports of Center for Molecular Research in Infectious Diseases

Hideaki TSUGE

## Abstract

Center for Molecular Research in Infectious Diseases consists of five groups. Each section is pursuing studies about avian influenza, zoonoses, arthropod-borne infections disease, infectious disease control, and molecular research in infectious diseases.

### This year topic

V/A-ATPase is a motor protein that shares a common rotary catalytic mechanism with  $F_0F_1$  ATP synthase. When powered by ATP hydrolysis, the  $V_1$  domain rotates the central rotor against the  $A_3B_3$  hexamer, composed of three catalytic AB dimers adopting different conformations ( $AB_{open}$ ,  $AB_{semi}$ , and  $AB_{closed}$ ). Ken Yokoyama group reported the atomic models of 18 catalytic intermediates of the  $V_1$  domain of V/A-ATPase under different reaction conditions, determined by single particle cryo-EM. The models reveal that the rotor does not rotate immediately after binding of ATP to the  $V_1$ . Instead, three events proceed simultaneously with the  $120^\circ$  rotation of the shaft.

It was reported in Nature Communications in 2022.

**Keywords:** avian influenza, zoonoses, arthropod-borne infectious disease, infectious disease control, molecular research in infectious disease