

分野:生命科学・医学系 キーワード: V型線毛、タンパク質構造、歯周病、細菌感染

人類の悩みのタネ、**歯周病**をもたらす **歯周病菌 5型線毛の構造と線毛形成のしくみ**を解明

【研究成果のポイント】

- ◆ 歯周病は、ジンジバリス菌が線毛を使って形成するバイオフィルムに起因。
- ◆ ジンジバリス菌は5型線毛という他の細菌と全く異なる線毛を持つ。
- ◆ 世界で初めてジンジバリス菌5型線毛の立体構造を原子レベルで解明。
- ◆ 5型線毛が形成されるしくみも明らかに。
- ◆ 歯周病をはじめとするジンジバリス菌が関係する疾患に対する、線毛をターゲットとした新薬開発への応用に期待。

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の今田勝巳教授、沖縄科学技術大学院大学(OIST)のマティアス・ウォルフ准教授、柴田敏史博士、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の庄子幹郎准教授、中山浩次名誉教授の共同研究グループは、**歯周病菌の線毛の構造とできあがるしくみを明らかにしました。**

歯周病は、歯の喪失をもたらす病気で、近年は糖尿病や心疾患など様々な病気と関連することが明らかになっています。歯周病の原因は、歯周病菌が線毛を使って歯の表面に形成するバイオフィルムです。歯周病の主要病原細菌であるポルフィロモナス・ジンジバリス(*Porphyromonas gingivalis*、以下、ジンジバリス菌)は、5型線毛という他の細菌と全く異なる線毛を持ち、線毛のタイプが病原性と密接に関連しています。しかし、5型線毛がどのような構造を持ち、どのように形成されるのかは不明で、その解明が望まれていました。今回、共同研究グループは、X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡解析を用いて5型線毛の原子レベルの構造を解明しました。そして遺伝子変異による解析結果も組み合わせることで、線毛形成機構を解明しました。切断された線毛蛋白質から飛び出たドナー鎖が隣の線毛蛋白質の溝に挿入されることで次々と線毛蛋白質が繋がり、線毛が形成されます。

本研究から得られた知見は、**歯周病などジンジバリス菌を原因とする疾患に対して線毛をターゲットとする新薬開発への大きな一歩**です。また、健康や病気との関連で最近注目されている腸内微生物叢の主要な構成細菌はジンジバリス菌の仲間であるバクテロイデア綱細菌であり、5型線毛を持ちます。今回の成果は、**わたしたちの健康に大きな影響を持つ腸内微生物叢形成の理解にも大きく寄与する成果**です。

本研究成果は、2020年4月14日0時(日本時間)、国際科学雑誌「Nature Microbiology」にオンライン公開されます。

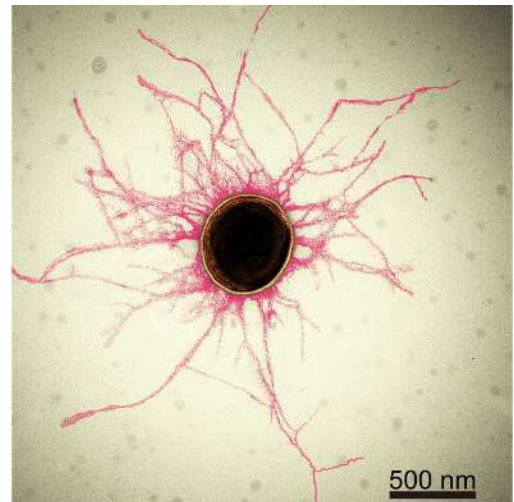


図1: ポルフィロモナス・ジンジバリス(ジンジバリス菌)の電子顕微鏡画像

ジンジバリス菌の細菌細胞は、線毛と呼ばれる細い毛髪様構造で覆われている(赤に彩色)。線毛の直径は人の毛髪の直径1万分の1以下。

写真提供: OIST

Press Release

❖ 研究の背景

歯茎の炎症性疾患である歯周病は、進行すると歯を取り巻く骨の吸収が起こり、放っておくと歯が失われる病気です。歯周病は日本人が歯を失う原因のトップであり、35歳以上の日本人の約80%が歯周病で苦しんでいるという報告があります。歯周病の主要病原細菌の一つであるジンジバリス菌は、近年の研究から歯周病以外にも糖尿病・関節リウマチ・心血管疾患・膵癌・アルツハイマー病といった病気に関係することが明らかになり、歯周病と様々な病気の関連が注目されています。

歯周病は、歯の表面に蓄積する歯垢というバイオフィームに起因します。バイオフィームは、歯周病の原因菌が線毛という毛髪様の付着装置を使って宿主にとりつき、さらに細菌同士をからめて集合体をつくることで形成されます。バイオフィームの形成を阻止できれば歯周病を防ぐことができるため、線毛の研究に関心が集まっています。

ジンジバリス菌はバクテロイデア綱に属する細菌です。2016年に長崎大学の庄子幹郎准教授、中山浩次名誉教授らは、バクテロイデア綱の多くの細菌が他の細菌と全く異なる線毛を持つことを発見し、5型線毛と命名しました。バクテロイデア綱に属する細菌(バクテロイデス属菌やプレボテラ属菌)の多くは、健康や老化、病気などへの関与が明らかになってきた腸内微生物叢を構成する主要な腸内細菌です。この腸内微生物叢の形成に5型線毛が関与する可能性が指摘されています。また、ジンジバリス菌は菌株により異なる5型線毛を持ちますが、線毛の違いがジンジバリス菌の病原性と密接に関連することが最近分かってきました。しかし、5型線毛がどのような構造を持ち、どのように形成されるのかは不明であり、その解明が待たれていました。

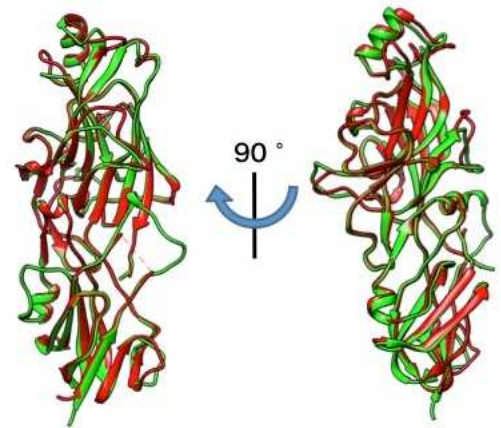


図2：5型線毛を構成するFimAピリンの構造
緑：弱毒性FimA，赤：強毒性FimA
画像作成：大阪大学

❖ 研究の内容

共同研究グループは、ジンジバリス菌の5型線毛の分子構造を解明し、5型線毛ができるしくみを明らかにしました。

線毛は、ピリンというタンパク質が集まってできています。ジンジバリス菌の5型線毛を形成する主要なタンパク質はFimAピリンです。大阪大学のチームは、大型放射光施設SPring-8を用いたX線結晶構造解析により強毒性株と弱毒性株のFimAピリンの構造を詳しく調べ、構造の違いを原子レベルで明らかにしました(図2)。長崎大学とOISTのチームは、遺伝子組換えにより大量に作成したFimAピリンにプロテアーゼと呼ばれるタンパク質を切断する酵素を添加すると試験管内で線毛が形成されることを発見しました。そして、この線毛をOISTの高性能クライオ電子顕微鏡とスーパーコンピュータ「Sango」を用いて解析し、5型線毛の原子レベルでの構造を解明しました(図3)。そして、各チームの解析結果を統合し、**5型線毛の形成するしくみ、線毛の構築過程でピリンが膜に保持される仕組みを明らかにしました。**5型線毛の形成は、プロテアーゼがFimAピリンのドナー鎖という領域をつなぎとめている部分を切断し、ドナー鎖が外側に解放されることで開始します。解放されたドナー鎖は反転してFimAピ

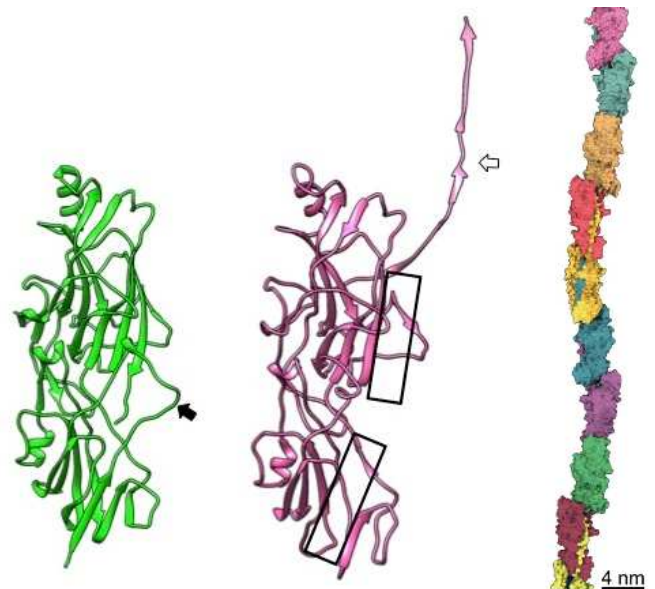


図3：5型線毛の構造

左は切断前のFimAピリンの構造。切断位置を黒矢印で示す。中は、線毛中のFimAピリンの構造。白矢印はドナー鎖、溝を四角で示す。右は線毛の構造。画像作成：大阪大学、OIST

リンが外側に反転してFimAピリンのドナー鎖をつなぎとめている部分を切断し、ドナー鎖が外側に解放されることで開始します。解放されたドナー鎖は反転してFimAピ

Press Release

リンから突出し、隣接する FimA ピリンの溝に挿入されることで二つのピリンが連結します(図 4)。この現象が連続して起こることで、ちょうど車両が連結して列車を形成するように線毛が伸長することが分かりました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究は、万病の元とされる歯周病菌感染の鍵となる線毛の構造を原子レベルで明らかにするとともに、毒性の異なる線毛タンパク質の構造の違いやこれまで知られていなかった 5 型線毛の形成メカニズムを明らかにしました。これらの成果は、ジンジバリス菌が原因の疾患のみならず、5 型線毛を有するあらゆる細菌により引き起こされる疾患にも有効な、線毛をターゲットとする新しい抗菌薬の開発への一歩となります。また、わたしたちの健康に大きな影響を与える細菌のバイオフィーム形成や腸内微生物叢形成の理解を大きく前進させる成果です。

❖ 特記事項

本研究成果は、2020 年4月 14 日(火)0 時(日本時間)に、国際科学雑誌「Nature Microbiology」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Structure of polymerized Type V pilin reveals assembly mechanism involving protease-mediated strand-exchange”

DOI: 10.1038/s41564-020-0705-1

著者名: Shibata S.¹, Shoji M.², Okada K.³, Matsunami H.¹, Matthews M. M.¹, Imada K.³, Nakayama K.², Wolf M.¹

所属: ¹ 沖縄科学技術大学院大学, ² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, ³ 大阪大学大学院理学研究科

なお、本研究は、科学研究費補助金基盤研究(B)、学術研究助成基金助成金若手研究(B)、基盤研究(C)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)による支援のもとに行われました。また、本研究は大阪大学、沖縄科学技術大学院大学、長崎大学が共同で行ったものです。本件は、沖縄科学技術大学院大学および長崎大学においても同時にリリースされます。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

大阪大学 大学院理学研究科 教授 今田 勝巳(いまだ かつみ)
TEL: 06-6850-5455/5456 FAX: 06-6850-5455
E-mail: kimada@chem.sci.osaka-u.ac.jp

<広報・報道に関すること>

大阪大学理学研究科庶務係

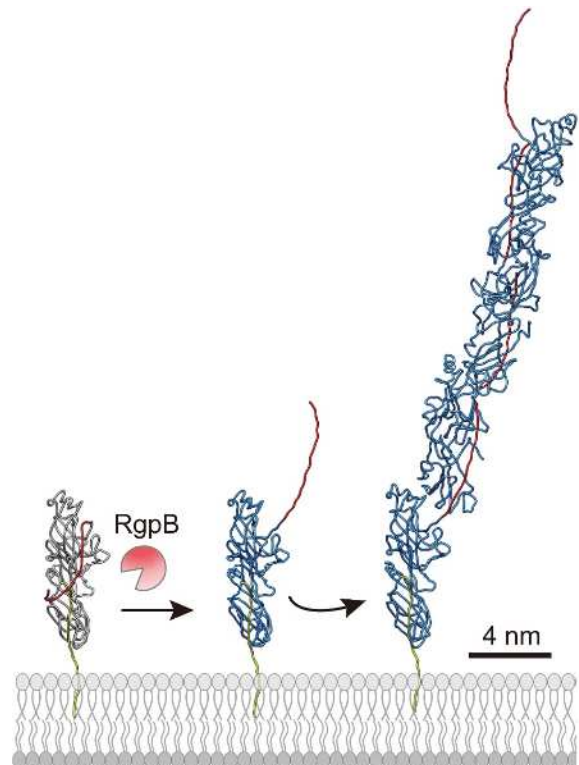


図 4: 5 型線毛の形成モデル

単量体ピリンのプロテアーゼ RgpB による切断(左)が引き金となり、ドナー鎖(図の赤い線)が解放、反転して突出し(中)隣接するピリンに挿入され重合する(右)。

画像作成: OIST



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

TEL:06-6850-5280 FAX:06-6850-5288

E-mail:ri-syomu@office.osaka-u.ac.jp