

## 歯周病細菌における病原因子を分泌する 9 型分泌装置関連遺伝子の発現調節に関わる新規の菌体表面タンパク質を発見しました

### 【本研究成果のポイント】

- 歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* の病原因子を分泌する 9 型分泌装置関連遺伝子の発現調節に関わる新規の菌体表面タンパク質 PorA を同定しました。
- PorA タンパク質の構造を明らかにしました。
- 今回の発見で見出したメカニズムを踏まえた上で、ジンジバリス菌の病原性を特異的に抑制する薬物の開発につながる可能性があります。

### 【概要】

歯周病に関わる最重要細菌としてポルフィロモナス・ジンジバリス(以下、ジンジバリス菌)が知られています。ジンジバリス菌はバクテロイデア綱に属し、成人の慢性歯周炎の発症と進行に関与するだけでなく、他の器官や臓器の疾患への関与も示唆されています。

これまでに我々は、ジンジバリス菌の重要な病原因子であるジンジバインプロテアーゼが 9 型分泌機構により分泌されること、さらに 9 型分泌機構に関わる分泌装置の遺伝子発現は二成分制御系因子 PorY-PorX およびシグマ因子 SigP により調節されていることを見出していました。しかしながら、それら以外の調節機構についてはよく分かっていませんでした。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病原微生物学分野の雪竹英治技術専門員、庄子幹郎准教授、内藤真理子教授、中山浩次名誉教授のグループは、大阪大学大学院理学研究科の今田勝巳教授のグループとの共同研究で、歯周病細菌が有する病原因子の分泌機構を構成するタンパク質群の遺伝子発現を調節する菌体表面タンパク質を発見し、その構造を明らかにしました。

本研究成果は、英国標準時間の 2020 年 12 月 3 日 10 時(日本時間:2020 年 12 月 3 日 19 時)「Scientific Reports」オンライン版に掲載されます。

- 掲載雑誌: Scientific Reports
- URL: [www.nature.com/articles/s41598-020-77987-y](http://www.nature.com/articles/s41598-020-77987-y)
- 論文名: PorA, a conserved C-terminal domain-containing protein, impacts the PorXY-SigP signaling of the type IX secretion system
- 著者名: Hideharu Yukitake, Mikio Shoji\*, Keiko Sato, Yusuke Handa, Mariko Naito, Katsumi Imada, and Koji Nakayama
- \* : Corresponding author (責任著者)
- doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77987-y>

## 【背景】

歯周病に関わる最重要細菌としてポルフィロモナス・ジンジバリス(以下、ジンジバリス菌)が知られています。ジンジバリス菌はバクテロイデア綱に属し、成人の慢性歯周炎の発症と進行だけでなく、関節リウマチ、心血管疾患、膵癌など他の器官・臓器の疾患にも関連が示唆される主要な口腔病原細菌です。また、最近、ジンジバリス菌は脳内のβ-アミロイド様沈着物の形成にも関係しているとの報告があります。

ジンジバリス菌は糖分解能がない為に強力なタンパク質分解酵素であるジンジパインプロテアーゼを分泌します。ジンジパインプロテアーゼは本菌の病原因子の中でも特に重要と考えられています。ジンジパインプロテアーゼや関節リウマチへの関連が示唆されるペプチジルアルギニン・デイミナーゼはC末端側にコンセンサス配列(CTDドメイン)があります。我々は、CTDドメインを持つタンパク質が9型分泌機構により菌体表面や菌体外に輸送され、約30個ある中のいくつかは陰性荷電を持つリポ多糖(A-LPSと呼ばれている)に共有結合し菌体表面に付着することを見出していました。9型分泌機構は少なくとも15個のタンパク質よりなり、そのうちPorK, PorL, PorM, PorN, PorP, PorT, PorU, PorV, Sovは、二成分制御系因子PorY-PorXおよびECFシグマ因子SigPにより遺伝子発現調節を受けています。しかしながら、より詳細な調節機構については不明でした。

## 【研究成果の内容】

今回、9型分泌機構のCTDドメインを持ち、分子量の比較的小さいタンパク質を解析する過程で、PGN\_0123タンパク質の遺伝子欠失株では菌体のジンジパイン活性が減弱することを見出しました。ジンジバリス菌体のジンジパイン活性が減弱する原因にはジンジパイン遺伝子自体に起因するもの以外に3つのカテゴリーがあります。すなわち、1)9型分泌機構関連、2)A-LPS合成関連、3)PorY-PorX-SigPシグナリング関連です。このうち、PGN\_0123タンパク質はPorY-PorX-SigPシグナリングの上位に存在し、9型分泌機構構成タンパク質をコードする遺伝子群を正に発現調節していることを見出しました(図1)。したがって、PGN\_0123をPorAと命名しました。

さらにPorAタンパク質の構造をX線結晶構造解析(解像度1.3Å)で詳細に明らかにしました(図2)。その結果、PorAは大腸菌の1型線毛の先端に局在しマンノース結合性をもつFimHタンパク質と類似していることがわかりました。

また、PorAは菌体表面ではCTD含有型とA-LPS結合型の二形態があり、前者が9型分泌機構の発現調節に関わる可能性があることが示唆されました。これらの結果から、PorAはPorY-PorX-SigPシグナル伝達経路を活性化する菌体表面レセプターであると示唆されました。

## 【今後の展開】

今回我々は、ジンジバリス菌の9型分泌機構構成遺伝子群の発現を調節する菌体表面タンパク質PorAを新規に発見しました。今回の発見で見出したメカニズムを踏まえた上で、ジンジバリス菌の病原性を特異的に抑制する薬物の開発につながる可能性があります。

## 【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費と基盤研究の助成を受けました。

## 【お問い合わせ先】

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 口腔病原微生物学分野

准教授: 庄子 幹郎

Tel: 095-819-7649

E-mail: m-shoji@nagasaki-u.ac.jp

【添付資料】

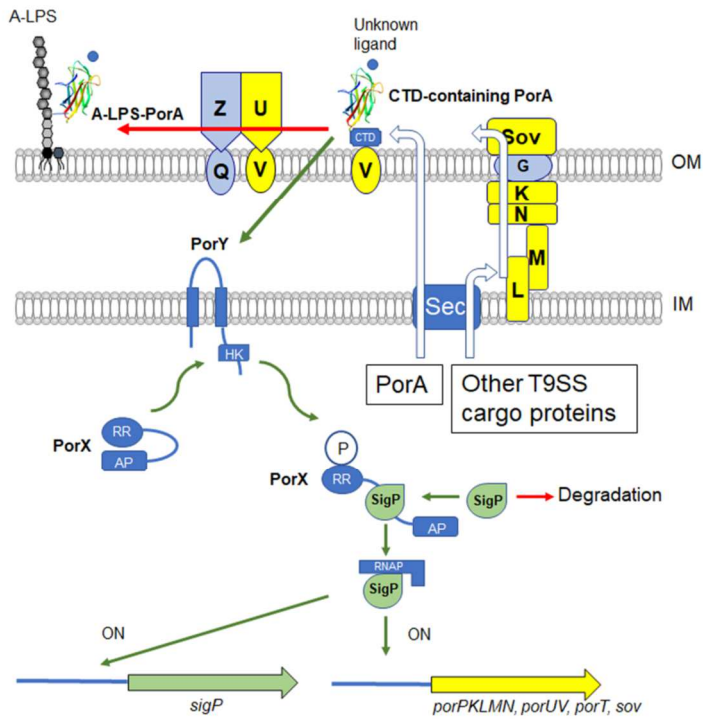


図 1. ジンジバリス菌の 9 型分泌機構構成遺伝子群の発現調節経路

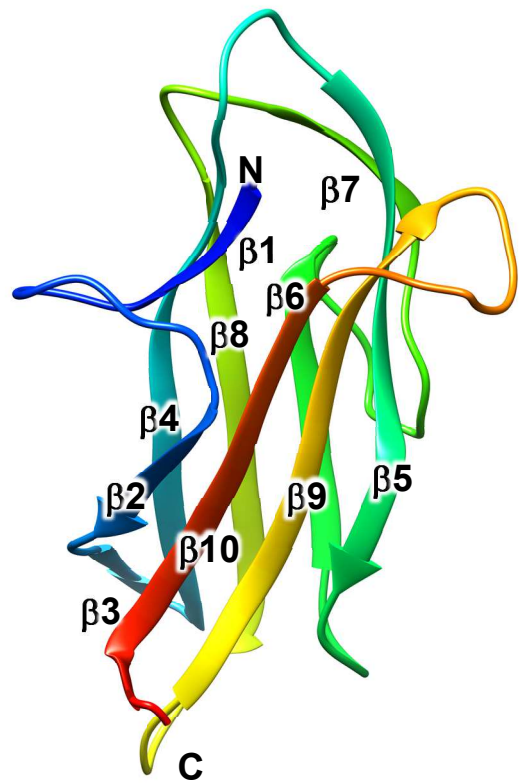


図 2. PorA タンパク質の分子構造