

令和2年 4月 8日

報道機関 各位

本研究成果は論文掲載先である Nature Microbiology から、以下の通り報道解禁設定があります。

TV・ラジオ・WEB ……4月14日(火)午前0時(日本時間)

新聞 ……4月14日(火)朝刊 (日本時間)

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ームに起因。
- ◆ 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、歯周病が線毛を使って歯の表面に形成するバイオフィームです。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(火)午前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。

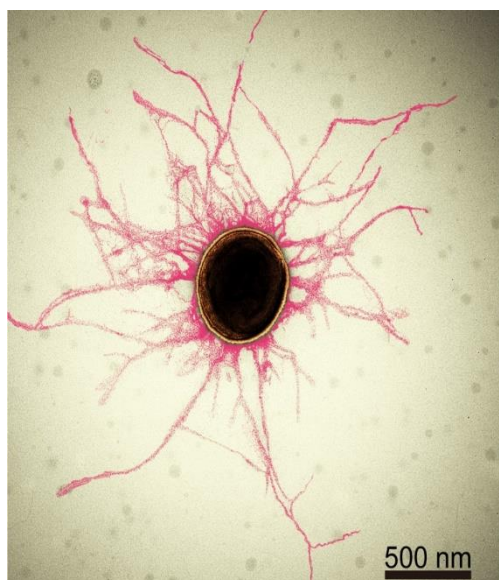


図1：ポルフィロモナス・ジンジバリス（ジンジバリス菌）の電子顕微鏡画像

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

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と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ルム起因します。バイオフィルムは、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。バイオフィル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。

❖ 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

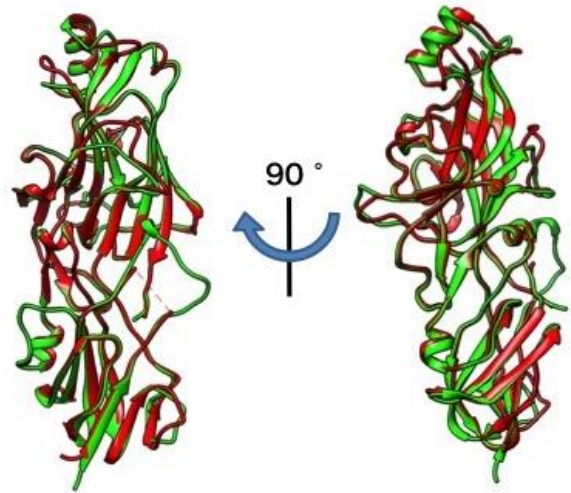


図 2：5 型線毛を構成する FimA ピリンの構造

緑：弱毒性 FimA, 赤：強毒性 FimA

画像作成：大阪大学

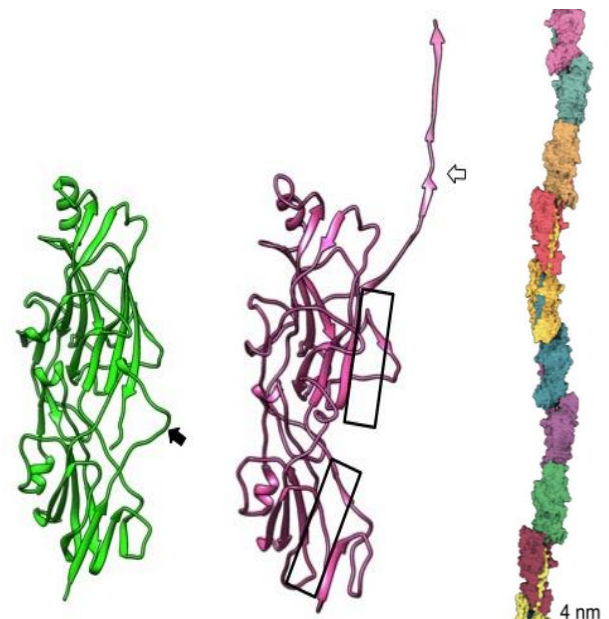


図 3：5 型線毛の構造

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

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ル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)午前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”

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)、科学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、大阪大学および沖縄科学技術大学院大学においても同時にリリースされます。

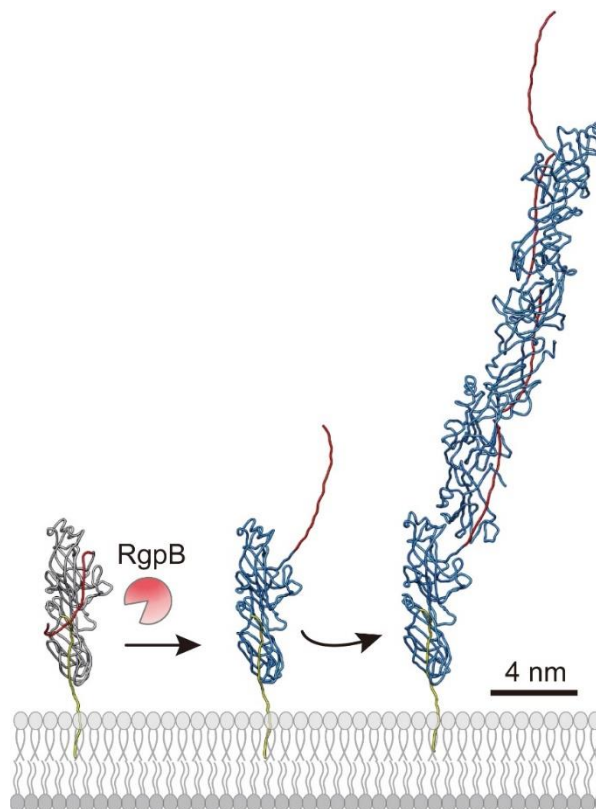


図 4： 5 型線毛の形成モデル

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

❖ 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

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 准教授 庄子 幹郎(しょうじ みきお)

TEL:095-819-7649 FAX: 095-819-7650

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

沖縄科学技術大学院大学 ユニット スタッフサイエンティスト 柴田敏史(しばた さとし)

E-mail: satoshi.shibata@oist.jp

<広報・報道に関すること>

大阪大学理学研究科庶務係

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

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

長崎大学 生命医科学域・研究所事務部歯学系事務室

TEL:095-819-7605 FAX:095-819-7608

E-mail:somk_den@ml.nagasaki-u.ac.jp

沖縄科学技術大学院大学 コミュニケーション・広報ディビジョン メディアセクション

TEL: 098-982-3447(直通)

E-mail: media@oist.jp