

進化情報から細菌にとって重要な病原因子を明らかにする



研究者所属・職名：大阪大学 大学院歯学研究科
口腔細菌学教室・助教

ふりがな やまぐち まさや

氏名：山口 雅也

主な採択課題：

- [若手研究\(A\)「肺炎球菌の進化過程で保存された病原因子の検索とワクチン抗原の開発」\(2017-2019\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「分子進化情報を活用した耐性化の可能性が低い新たな感染制御法の確立」\(2019-2020\)](#)

分野：細菌学、病態系口腔科学

キーワード：感染症、肺炎球菌、病原因子、分子進化、ワクチン、創薬戦略

課題

● **なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）**

近年、薬剤耐性菌による感染症が国際社会の脅威となっている。肺炎球菌は耐性化が強く懸念されている細菌の一つで、肺炎や敗血症の主な原因菌である。一方で、肺炎球菌は健康な子どもの口からも分離され、重篤な感染症を起こす機構は明らかになっていない。肺炎球菌の進化過程で変異しなかった分子は、感染時の菌の生存に重要なのではないかと考え、そのような分子の探索と機能の解析を行った。

● **研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）**

これまでの研究では、代表的な菌株を用いて実験で病原因子の評価を行っていた。今回、網羅的な比較ゲノム情報に基づいた分子進化解析を行うことで、種における普遍的な重要性を評価した。また、ヒトから分離された菌のゲノム配列の多様性は、もっとも実際の病態に近いデータの一つである。すなわち、今回の研究は、これまでの手法を補強する手段となると考えている。

病原細菌は感染過程でヒトの免疫などにより淘汰を受ける

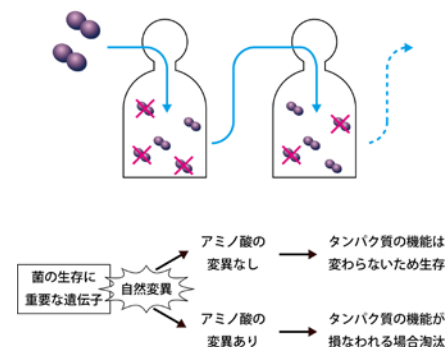


図1 本研究の着眼点

進化情報から細菌にとって重要な病原因子を明らかにする

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

今回の研究では、菌体の表面に局在するタンパク質群について分子進化解析を行った。菌の表面にあるタンパク質は、外部の環境の影響を受けやすい部位に存在する。分子進化解析の結果、肺炎球菌の主要な病原因子の一つとして知られている自己融解酵素LytAと、詳しい機能がわかっていないタンパク質であるCbpJの2つが、特に進化上変異が制約されている割合が高いことが示された。そこでCbpJについて、細胞や動物を用いた感染モデルでの実験を行った。その結果、これまで病原性に及ぼす影響が明らかとなっていなかったタンパク質CbpJが、肺炎球菌の肺感染時の病原因子として働くことを明らかにした (Yamaguchi M. *et al. Commun. Biol.* 2. 96. 2019)。

また、進化的な保存性は低いが、肺炎球菌に広く存在している菌体表層タンパク質であるPfbAに関する解析を行った。その結果、PfbAは感染時の過剰な免疫応答を抑制することで宿主の死亡率を低下させる、病原因子とは逆の性質を持つことが示唆された (Yamaguchi M. *et al. Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9. 301. 2019)。これらの結果から、進化の過程で変異が抑制されている分子を探索することで、効率的に病原因子を発見できる可能性が示された。

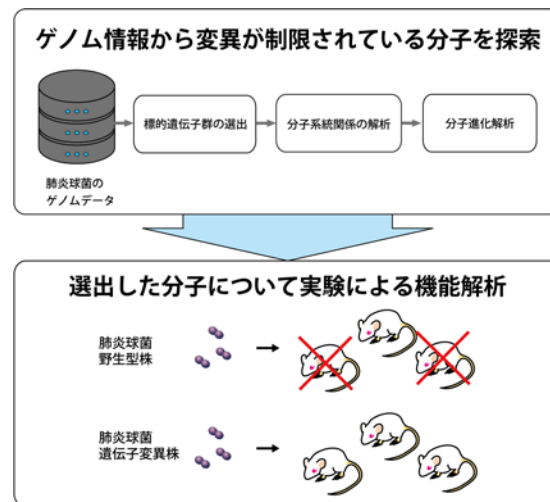


図2 研究の流れのイメージ図

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今回の手法では、ゲノム情報から進化の過程で変異が許容されなかった分子を選出することから、薬剤標的とした場合に変異による病原菌の耐性化が生じにくいことが期待される。また、本手法は他の細菌にも適用可能であり、薬剤標的となりうる重要な病原因子を迅速に選出する新たな創薬戦略となりうるものである。

今後はさらに大規模なゲノム解析を行うとともに、他の菌種についても本手法を適用した解析を進めていきたいと考えている。