

歯周病原菌の病原因子の解析：歯周病原菌特有の仕組み

研究者所属・職名：医歯薬学総合研究科・
教授

ふりがな ないとう まりこ

氏名：内藤 真理子

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「高密度Tn-Seq法を用いたIX型分泌機構に関わる遺伝子群のゲノムワイド解析」\(2017-2019\)](#)

分野：分子生物学、病態系口腔科学

キーワード：歯周病原菌、9型分泌機構、病原因子

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

現在の日本でも歯を失う原因は、誰もが持つ歯周病原菌である。これまでに主要な歯周病原菌の全ゲノム配列を決定、解析を行い、歯周病原菌が持つ新たな病原性に関する仕組み、9型分泌機構(T9SS)を発見した(図1a)。この機構ははまだ十分に解析されていない。そこで本研究ではこの分泌機構に関わる遺伝子のすべての探索と、さらに関与する病原因子の詳細な解析を目指した。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

主要な歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* の病原因子を菌体外へと輸送するのにT9SSは必須で、本菌の特徴である血液寒天培地上での黒色コロニー形成にも欠かせない。そこで本研究ではすべての遺伝子に高密度にトランスポゾンが挿入された変異株ライブラリーを作成、黒色コロニーを形成できないことを指標に網羅的にすべてのT9SS関連遺伝子の探索と同定を行った(図1b)。さらにT9SSで輸送される分子の構造の特徴についても解析を行った。

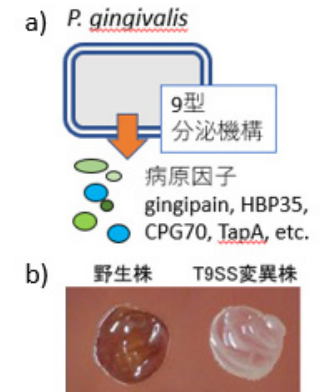


図1 T9SSの機能と変異株

歯周病原菌の病原因子の解析：歯周病原菌特有の仕組み

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

グラム陰性菌である*P. gingivalis*が病原性を発揮するためには、表面にある二重の膜構造を超えて病原因子を菌体の外に輸送することが必須で、私達のグループが発見したT9SSだけがこの輸送機能を担っている。最初の発見時には10個のT9SSに働く遺伝子を決定したが、全ての関連遺伝子を同定しているかは不明であった。本菌の全遺伝子2090個を解析するのに十分な5.5万個の変異株ライブラリーを作成、得られたすべてのT9SS変異株の解析を行った。

・今回の解析結果とこれまでの個別の解析からT9SS関連遺伝子を38個同定できた。これらは機能から3つのグループ、分泌機構構造体（porタンパク質群）、輸送タンパク質修飾系、関連遺伝子発現調節系に分類できた。これらの中で分泌機構構造体の一つであるporGがT9SSの必須遺伝子であることを初めて明らかにした。(Naito M. et al. *Microbiol. Immunol.* 63. 11. 2019) (図2)

・T9SSで輸送される分子の共通構造はこれまでに分子のC末端約30アミノ酸残基の特徴的な配列モチーフ（CTD）が見つかった。今回その他の共通構造をキメラ蛋白質を用いて探索を行った。その結果CTDの前方にある立体構造、Ig-likeドメインが輸送タンパク質の安定性に重要であることを明らかにすることができた。(Sato K. et al. *Mol. Microbiol.* 110. 64. 2018) (図3)

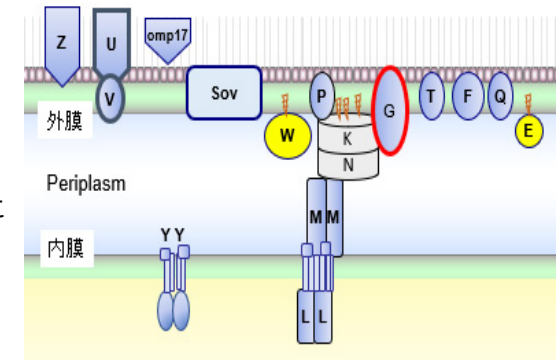


図2 T9SS構造遺伝子

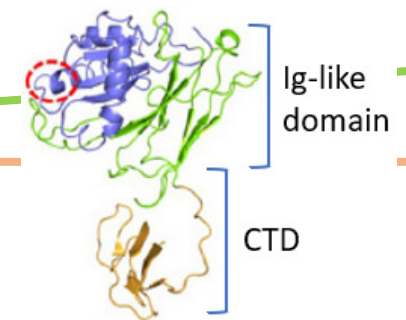


図3 T9SS輸送タンパク質の末端構造

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今回の研究ですべてのT9SS関連遺伝子を同定、さらに推定される機能でグループ分けを行うことができた。この結果は今後のT9SSの分泌機構の高次構造の解析、さらには個々の構成分子の詳細な機能の解析に欠かせないものである。将来的にT9SSの高次構造、個々の分子の機能が解明できればT9SSを標的とした歯周病原菌に特異的な抗菌薬の開発に貢献すると考えている。