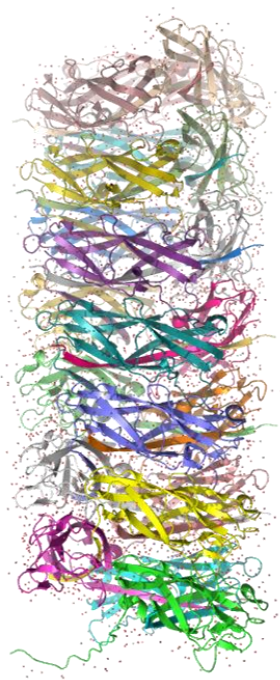


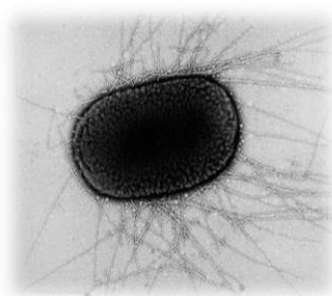
「大腸菌の“触手”を原子レベルで解明！病原菌の付着メカニズムに迫る」

微生物病研究所／先端モダリティ・DDS 研究センター

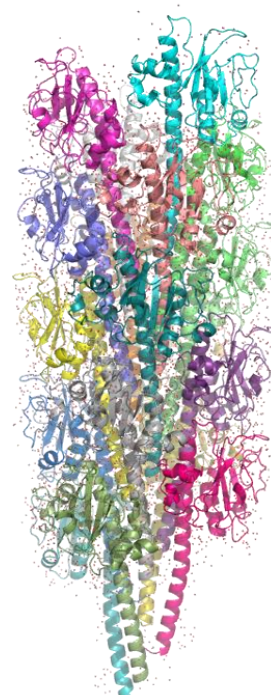
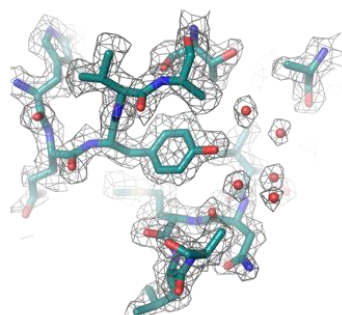
准教授 中村 昇太



Type I pilus



腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)



Type IV pilus

目次

1. 研究成果のポイント
2. 概要
3. 研究の背景
4. 研究の内容
5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)
6. 特記事項
7. 参考 URL

研究成果のポイント

- ・高解像度のクライオ電子顕微鏡を用いて、病原性大腸菌が持つ 2 種類の繊維構造(I 型および IV 型線毛)を原子レベルで可視化することに成功しました。
- ・線毛内部と周辺に存在する水分子の分布を詳細に解析し、線毛の柔軟性や安定性の仕組みを明らかにしました。
- ・高解像度で得られた各線毛の構造情報は、細菌の感染過程の理解を深めるとともに、将来的なワクチンや抗菌薬の開発に応用が期待されます。

概要

大阪大学微生物病研究所 中村昇太 准教授(大阪大学ワクチン開発拠点 先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター兼務)、大阪大学大学院薬学研究科 河原一樹 助教(大阪大学感染症総合教育研究拠点兼務)、京都大学生存圏研究所、理化学研究所、高輝度光科学研究センターの研究グループは、腸管毒素原性大腸菌(ETEC)が腸内に付着するために用いる「線毛」と呼ばれる繊維状の構造を、最先端のクライオ電子顕微鏡で観察し、世界最高レベルの解像度でその詳細な立体構造を解明しました。今回解析されたのは、I 型および IV 型という 2 種類の線毛で、それぞれ異なる構造と形成機構を持つものです。特に、線毛の内側および周辺に分布する数千個に及ぶ水分子の存在が確認され、これらが線毛の安定性や柔軟性、さらには細菌が宿主に付着する際の力学的性質に深く関与していることが明らかになりました。これらの構造的知見は、線毛が薬やワクチンの標的となる理由を分子レベルで説明可能にし、抗菌薬耐性の増加に対抗する新たな治療戦略の礎となることが期待されます。

本研究成果は、「Structure」誌に、4 月 11 日に掲載されました。

研究の背景

腸管毒素原性大腸菌(ETEC)は、発展途上国の子どもや旅行者に多く見られる下痢の主な原因菌です。ETEC は腸の表面に付着するために「線毛」と呼ばれる細長いタンパク質の繊維を用いており、この線毛が病原性発揮の重要な鍵となっています。従来の構造解析技術では、このような巨大かつ柔軟な構造体を高解像度で観察することが困難でした。しかし、近年のクライオ電子顕微鏡の技術革新により、分子や原子レベルでの観察が可能となりつつあります。特に、細菌の付着を防ぐ新たなワクチンや治療薬の開発を進めるうえで、線毛の詳細な構造情報は極めて重要です。これまでの研究では線毛を構成する単体のタンパク質の構造が知られていた一方、繊維としての全体構造や水分子の役割などは不明のままでした。

研究の内容

本研究では、ETEC 31-10 株から精製した 2 種類の線毛、すなわち I 型および IV 型線毛について、最新のクライオ電子顕微鏡を用いて高解像度で構造解析を行いました。その結果、I 型線毛では 2.2Å、IV 型線毛では 1.8Å という、これまで報告された中で最も高い解像度の構造が得られ、構成するサブユニットの立体構造や、水分子との相互作用が詳細に描き出されました(図1)。

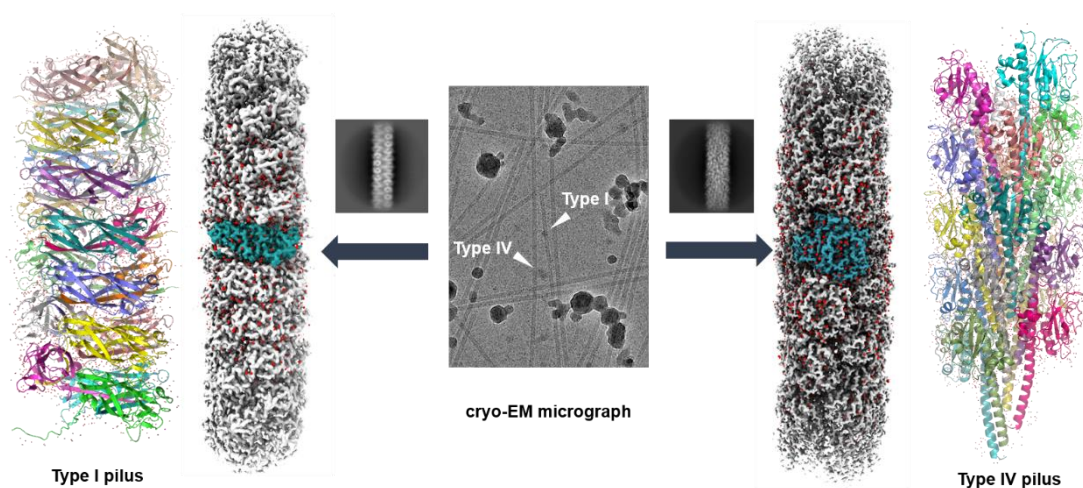


図 1.ETEC31-10 株由来 I 型および IV 型線毛のクライオ電子顕微鏡構造

特に IV 型線毛では、繊維内部に存在する水分子が線毛の柔軟性と安定性に寄与していることが判明しました。各ピリンがどのように他のサブユニットと結合しているか、どのような静電相互作用や水分子ネットワークによって保持されているかを明らかにし、これまで仮説として語られていた「水分子が潤滑剤の役割を果たす」という理論が、実際の構造によって裏付けられました(図2)。

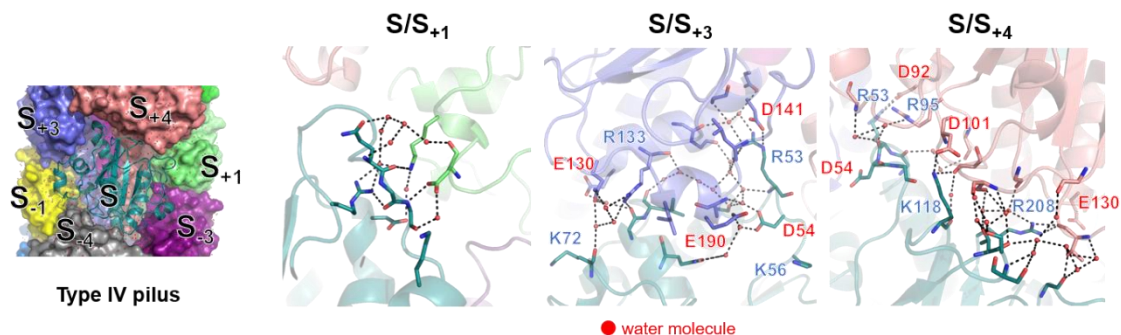


図 2.IV 型線毛におけるサブユニット-サブユニット相互作用

さらに、線毛の形成過程、特に細菌の内膜での初期サブユニットの取り込みや、外部からの力(例えば腸内の流れ)に対する応答など、ダイナミックな性質のメカニズムについても新たな知見が得られました(図3)。これらの情報は、構造に基づいた創薬(structure-based drug design)やワクチン設計にとって極めて重要です。

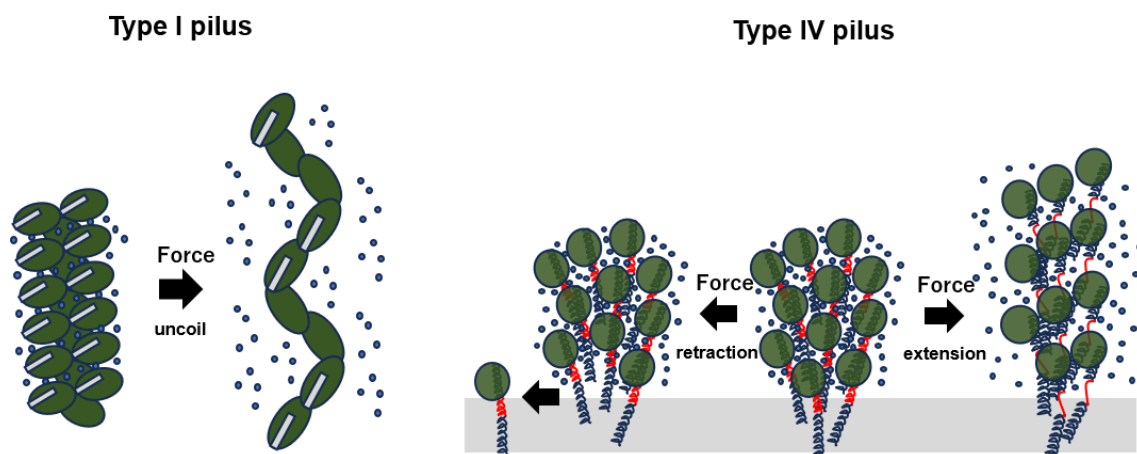


図 3.ETEC31-10 株由来線毛の構造変化における水分子の役割

本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

この研究は、病原性大腸菌が人の腸に付着して感染する際に用いる線毛という構造の詳細な理解を、原子レベルで可能にしたという点で、極めて画期的です。とくに抗生物質耐性菌が世界的に増加する中で、既存の抗菌薬に依存しない新たな治療法の開発が求められています。線毛は、細菌が宿主に取り付くために欠かせない構造であるため、これを標的とすることで感染そのものを防ぐことが可能になります。

本研究で得られた詳細な構造情報は、線毛の形成や機能の仕組みを分子レベルで明らかにしただけでなく、ワクチン開発や抗接着剤といった、感染予防を目的とした次世代の医療技術の基盤を提供します。また、構造を安定化させている水分子の役割という新たな観点も、今後の生体高分子研究に大きな影響を与える可能性があります。感染症予防や抗菌薬開発の戦略転換に貢献する重要な成果です。

特記事項

本研究成果は、「Structure」誌に、4月11日に掲載されました。

タイトル: "High-resolution cryo-EM analysis visualizes hydrated type I and IV pilus structures from enterotoxigenic *Escherichia coli*"

著者名 : Kazuki Kawahara, Hiroya Oki, Minato Iimori, Ryuki Muramoto, Tomoya Imai, Christoph Gerle, Hideki Shigematsu, Shigeaki Matsuda, Tetsuya Iida and Shota Nakamura

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2025.03.010>

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)の創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)(JP22ama121003)の支援を受けました。クライオ電子顕微鏡によるデータ取得は、SPring-8 の 課 題 番 号 (2021B2538、2022A2538、2022A2747、2022B2747、2023A2738、2023B2738)により実施されました。また、科学研究費助成事業(KAKENHI)による支援(21K07024、24K10218:K.K.、20K16245、23K14519:H.O.、24KJ1623:M.I.)も受けました。本研究は「日本財団・大阪大学感染症対策プロジェクト」の一環としても実施されました。AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン 開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 大阪府シナジーキャンパス(大阪大学ワクチン開発拠点)」(JP223fa627002)の支援も受けました。

参考 URL

大阪大学微生物病研究所 バイオインフォマティクスセンター
感染症メタゲノム研究分野・中村研究室
<https://imet.gen-info.osaka-u.ac.jp/>