

<L-5> 黄色ブドウ球菌の二成分性膜孔形成毒素の作用機構

○神尾好是 (東北大院・農・生物産業創成)

近年、黄色ブドウ球菌が人間を含む動物に重篤な疾患を引き起こすことが報告され、社会的に大きな問題となっている。黄色ブドウ球菌は、感染に重要な白血球崩壊蛋白毒素ロイコシジンおよび Panton-Valentine型ロイコシジン(PV-ロイコシジン)、ならびに赤血球崩壊蛋白毒素 γ -ヘモリジンを大量に分泌する。これらの毒素の遺伝子、構造、および分子レベルでの作用機構について不明な点が多く残されていた。当研究室では世界に先駆けて、ロイコシジンならびに γ -ヘモリジンの遺伝子のクローン化に成功して、これら毒素による血球崩壊機構の分子レベルでの究明を可能にし、以来今日まで黄色ブドウ球菌の上記二成分性膜孔形成毒素の構造と作用機構、遺伝子、発現制御機構について研究を行ってきた。

今回はこれら毒素の膜孔形成機構を中心に、(1) 二成分毒素ロイコシジンと γ -ヘモリジンがLukFを共通成分とすることの発見ならびに遺伝子解析、(2) γ -ヘモリジンが2成分性ヘテロ7量体膜孔として作動することの発見、ならびに膜孔の構造解明、(3) γ -ヘモリジンヘテロ7量体中間体、および膜孔のクラスター化で形成される『超チャネル』の発見、ならびに毒素成分の赤血球膜結合からクラスター形成までの連続する11行程からなる膜孔形成機構の一分子技術によるリアルタイムでの可視化による全容解明、(4) LukSおよび Hlg2 活性の細胞崩壊特異性に係わるアミノ酸残基の同定、ならびに白血球崩壊活性をもたらすロイコシジンLukSのリン酸化機構の発見、について報告する。

本研究を通じ、黄色ブドウ球菌の二成分血球崩壊毒素の各成分である水可溶性タンパク分子が、細胞膜上においてダイナミックな構造変化を伴いながら水不溶性タンパク分子(すなわち膜孔)へと変化する機構を解明することが出来た。これらの成果は、膜孔形成毒素の膜孔超分子構築に新概念を植え付けたばかりでなく、毒素の作用を抑制することによる感染抑止技術の開発等、医学的な応用にも通ずる。

【文献】

- 1) Nguyen, V. T., Hlgchi, H., Kamio, Y. EMBO J. , 22, 4968-4979 (2003).
- 2) Monm, N., Nguyen, V. T., Kaneko, J., Hlgchi, H., Kamio, Y. J. Biochem., 136, 472-431 (2004).
- 3) Kaneko, J., Kamio, Y., Biosci. Biotechnol. Biochem. 981-1003 (2004) Review.
- 4) Nguyen, V. T., Kamio, Y. J. Biochem., 136, 563-567 (2004) Review.