

私たちのからだは、約37兆個の細胞でできています。一方、体内に共生・寄生する微生物の数はその数十倍に上ると言われ、私たちはそれらの微生物集団（微生物叢、マイクロバイオータとも言いま）と、いろいろな関係を保ちながら生活しています。マイクロバイオータはからだにとって良いこともすれば悪いこともする存在ですが、人間は無菌環境で生活することはできませんから、「切っても切れない存在」と言えます。

私は、体内に多数存在する微生物のなかで、歯周病を引き起こす細菌を研究しています。歯周病は口腔の感染症の一つです。コレラや赤痢のような急性の症状は起こさない慢性感染症で、質の劣化した口腔マイクロバイオータが原因と考えられます。歯周病と関係があり、口腔マイクロバイオータの質を劣化させる細菌のなかで最も重要とされているものが「ポルフィロモナスジンジバリス（以下、ジンジバリス菌）」です。

この細菌は酸素のない環境で増殖します。増殖にはヘモグロビンを構成する「ヘム鉄」を必要とし、血液を含んだ寒天培地で培養するとヘム鉄が菌体表面に蓄積し、黒色のコロニー（1個の細菌細胞が分裂・増殖を繰り返して目に見える程度

この遺伝子を「port」と命名しましたが、この遺伝子がないと、ジンジバリス菌が菌体表面まで運ばれず菌体内に留まっていたことから、port遺伝子はジンジバリス菌の分泌機構に関わるタンパク質の遺伝子であることが示唆されたわけです。

ここまで説明してきたジンジバリス菌は、大きくくりで言うと「バクテロイデーテス門」というグループに属します。このグループには、歯周病に関係する細菌のほか腸内の優勢細菌である「バクテロイデーテス」や環境中に存在する「フラボバクテリウム」などが含まれます。私たちがジンジバリス菌で見つけたport

歯周病細菌の研究からみえてきた腸内細菌叢の有り様の調節可能性

までになった細菌細胞の集団）を形成します。また、宿主の生体タンパク質をペプチドやアミノ酸に分解して菌体内に取り込み、エネルギー源とします。そのため、ジンジバリス菌はいろいろなタンパク質分解酵素（プロテアーゼ）を産生・分泌します。そのなかで最も活性が高いプロテアーゼが「ジンジバリン」です。

歯周病細菌の遺伝子を解析 新しい分泌機構を発見

病原性のある細菌とそうでない細菌との違いは、病気を引き起こす要素（病原因子）を持っているかどうかです。病原因子には、体内の粘膜の表面や先住する細菌に付着する装置（線毛など）、私たちのからだの組織を破壊したり機能を不全にしたりする分子（毒素や分泌酵素など）があります。ジンジバリス菌の場合は、内毒素（リポ多糖）、線毛、ジンジバリンなどの分泌性プロテアーゼ、外膜小胞などが病原因子です。

このうちジンジバリンは、タンパク質を遺伝子は、このうちフラボバクテリウムには類似のものが存在しますが、バクテロイデーテスには存在しませんでした。そこで、ベン図解析でport遺伝子と同様にフラボバクテリウムには存在するがバクテロイデーテスには存在しない遺伝子を探索し、それぞれの変異株をジンジバリス菌で作製したところ、10個の遺伝子変異株がport変異株同様にジンジバリンの分泌ができないことがわかりました。これらの遺伝子群が関与するタンパク質分泌機構は現在、「IX型分泌機構」と呼ばれています。フラボバクテリウムはジンジバリス菌とは異なり、菌体表面上を滑走する能力（滑走運動能）がありま

分解する際の作用点の違いで二つに分類できます。一つはタンパク質内のアルギニン残基部位で切断する「アルギニン・ジンジバリン（RGP）」、もう一つはリシン残基部位で切断する「リシン・ジンジバリン（KGP）」です。RGPの場合は染色体上に遺伝子が二つ、KGPの遺伝子は一つ存在します。

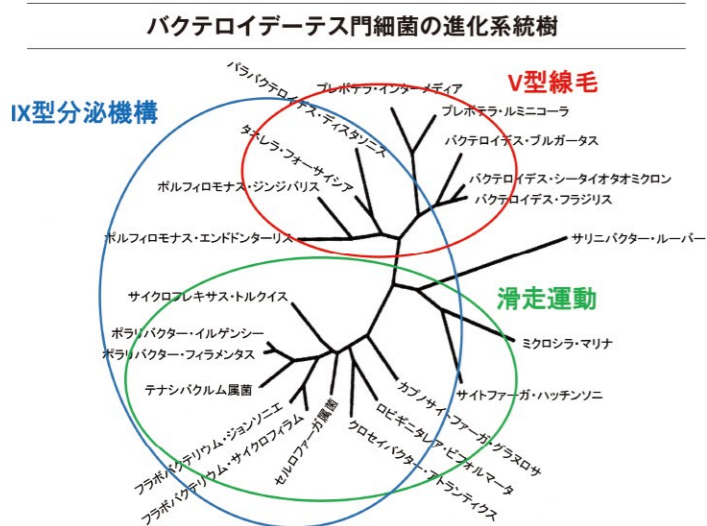
ジンジバリンが、菌体表面や菌体外に分泌される仕組みについては、これまでほとんどわかっていませんでした。細菌のタンパク質分泌機構は今までにI型からIII型が知られていましたが、それらを構成するタンパク質の遺伝子はジンジバリス菌の染色体DNAにはありません。菌の増殖用の血液を含んだ寒天培地で、トランスポゾン変異導入法を用いて変異株ライブラリーを作製したところ、RGPとKGPの3遺伝子をすべて持たない変異株と同様に、無色のコロニーを形成する変異株を得ることができました。この変異株の染色体を解析すると、それまで機能がわかっていなかった遺伝子に、トランスポゾンが挿入されていました。我々は

源にたどり着くための運動装置を持ちます。一方、ヒトなどの生物に共生・寄生する細菌は運動装置よりも宿主の生体組織に定着する装置を必要とします。私たちは、歯周病菌であるジンジバリス菌の線毛の研究を進めるなかで、線毛タンパク質がリポタンパク質として分泌されることや、線毛の形成にはRGPによる線毛タンパク質の限定分解が必要であることを突き止めました。最近、これらの性質を持つ線毛（V型線毛と命名）は、腸内の優勢細菌群であるバクテロイデーテスなど滑走運動を行わない細菌群を中心に、バクテロイデーテス門の多くの細菌に存在することがわかりました。環境細菌から共生・寄生細菌に進化するなかで運動装置を捨て、定着装置を獲得したと考えられます。

IX型分泌機構やV型線毛の研究は、ジンジバリス菌などのバクテロイデーテス門細菌の病原性の詳細を解明したり、予防・治療の戦略を考えたりするうえで重要な課題です。さらに、V型線毛の広範な解析は、ヒトの腸内マイクロバイオータにおいて優勢な細菌群であるバクテロイデーテスなどのように生体に安定に維持されるかを解明するうえで重要な手がかりを与えると考えています。

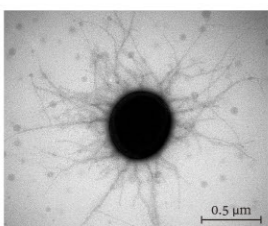
滑走能力を持つ細菌が進化 生体組織への定着能力獲得 環境中に存在する細菌の多くは、栄養

「16SリボゾームRNA」によるバクテロイデーテス門細菌の進化系統樹。「滑走運動能のある好気性の環境細菌」と「V型線毛をもつ嫌気性の共生・寄生細菌」に大別できますが、滑走運動と密接に関係する「IX型分泌機構」は両者にまたがってみられます。環境細菌からヒトなどの生物に共生・寄生することを選択した細菌は滑走運動をやめ、新たに宿主に定着するためのV型線毛を獲得したと考えられます。



ベン図解析で遺伝子を検索 それぞれの変異株を作製して解析

Text by Koji Nakayama



歯周病細菌ポルフィロモナス・ジンジバリスの電子顕微鏡写真。周囲に見える線毛状の突起物が線毛です。



中山浩次 教授

長崎大学大学院歯学総合研究科教授。一九七七年九州大学歯学部卒業。一九八一年九州大学大学院歯学総合研究科博士課程単位取得満期退学。歯学博士。二〇〇〇年より長崎大学に教授として赴任。以後、学長補佐、副学長、歯学部部長を歴任。専門は口腔病原微生物学。研究テーマは歯周病細菌の病原性、細菌の分泌・運動付着に働く装置の研究等。