

# バクテリオファージの立体構造解析の実例とファージ関連研究の将来展望



## 先端研究学際講演会

実施日:2022年12月22日

実施方法:Zoomオンライン

リーダー:医学部医学科2年 馬 映竹、医学部保健学科作業療法専攻2年 家村 怜美(副)

講演者:群馬大学大学院理工学府分子科学部門 武田 茂樹 先生

### 1. 概要

先端研究学際講演会とは医学部生と理工学部生が学部クロスの形で各学部の教員から研究分野についてご教受いただき、他分野理解と医理工連携について学ぶことを主旨としている。

本講演会では、群馬大学大学院理工学府分子科学部門教授 武田茂樹先生を講師としてお招きし、バクテリオファージの話題をはじめとしたウイルスによるセラピーにまつわる武田先生の研究についてお話をいただいた。

企画にあたり調べる中でウイルス研究において医療に応用できるという「ファージセラピー」が存在することを武田先生のホームページより知り、「ファージ」「タンパク質」などといったウイルスに関する基本的知識やウイルスの形態形成のほか、武田先生の行っているウイルス研究についてお話を聞きたいと思ったのである。本講演会はZoomの形式をとり、広報ポスターによる周知を行った(図1)。当日は武田先生の研究室に所属する方々も含め、多くの方に参加いただいた。



図1: 広報ポスター

### 2. 講演内容

#### バクテリオファージとは何か

細菌に感染するウイルスのことをバクテリオファージ(以下、ファージ)と言う。ファージは宿主となる細菌に感染すると、その細胞内に自分のファージゲノムを注入し、細胞内で娘細胞を構築して増殖する。そうして細菌を殺すのだ。最大の特徴は宿主特異性である。ファージが宿主を認識する機構としてスパイクタンパクや尾線維が挙げられる。中でも**特異性を発揮する物質が線維状タンパク質の尾線維である**。ファージはゲノムDNAを格納する頭部と、感染のための尾部からなるが、尾線維は尾部に付着する。これらの特徴的な構造形成は驚くことにサブユニットの遺伝子発現・合成は同時に行われるにも関わらず、自律的かつ厳密な順番を以てなされる。

#### Muファージの構造解析と結合モデル

Muファージはバクテリオファージの代表的な種類である。その特徴には幅広い宿主域が挙げられ、これは尾線維に由来すると考えられている。その尾線維をコードするゲノムG領域にはgeneS, U, U', S'の4つの遺伝子がある。G領域の後方に位置するβ領域には遺伝子を反転させる酵素Ginがある。Ginの働きにより、gpSとgpUを発現するMu G(+と、gpS'とgpU'を発現するMu G(-)という2種類のMuファージができる(図2)。gpSとgpS'は尾線維であり、gpUとgpU'は尾線維の構造形成を補助するシャペロンであると考えられている。

gpSとgpS'は一次構造が50%以上の相同性を持つにも関わらず、立体構造は似ていない。しかしgpS'の立体構造が緑膿菌であるピオシンと類似することから、ピオシンを活用した結合モデル予想がなされた(図3)。ファージの尾線維は菌体の糖脂質を認識して結合する。その結合モデル解析の結果から、ある一定の長さに糖鎖を短くすると感染率が回復するポイントがわかった。すなわち**尾線維には複数の認識部位を持ち、短い糖鎖への感染にはより終末部の構造が重要である**ことを示唆する。

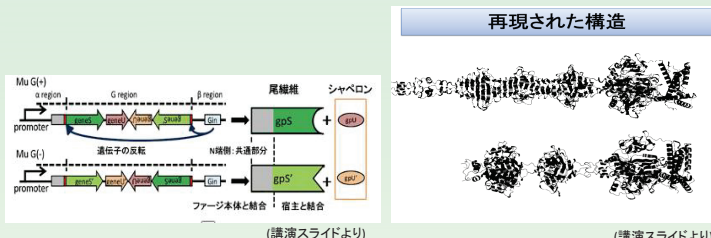


図2: Muファージの尾線維ゲノム配列

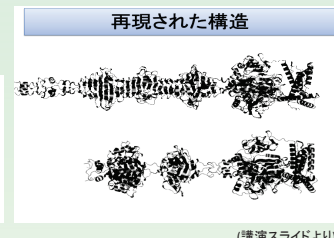


図3: 実験とコンピュータ予想により再現されたMuファージの立体構造

#### ファージセラピーの課題と応用

ファージの宿主特異性を応用した治療法が期待されているが、ファージ耐性菌の出現という根本的な課題がある。この課題を解消する案の一つ、ファージとプロバイオティクスを併用することで耐性菌出現を遅らせることができるという報告に着目し、皮膚感染症への新たなファージ療法を武田先生は提案されている。

皮膚疾患のうち、アトピー性皮膚炎は世界中で見られる疾患だ。健康な皮膚には*S. epidermidis*という善玉菌(プロバイオティクス)があるが、アトピー性皮膚炎の皮膚では悪玉菌である*S. aureus*が増殖し、*S. epidermidis*を凌駕する。そのため*S. aureus*のみを殺す治療法の開発が求められる。*S. aureus*に特異的に感染するファージはSaGU1と称される。SaGU1と*S. epidermidis*併用のin vitro試験では、*S. aureus*を殺すことはもちろん、耐性菌の発生を抑制できるという結果が得られた(図4)。マウスを使ったin vivo試験では*S. aureus*菌数測定、血中総IgE値測定、皮膚組織切片観察の評価が行われ、短時間でSaGU1単用と併用による有意差は見られなかったが、いずれにおいても治療効果は確かに示された。以上より**ファージと善玉菌の併用療法は長期間菌増殖を抑え、自然治癒に至るまでの時間を稼ぐ手段として期待できる**。

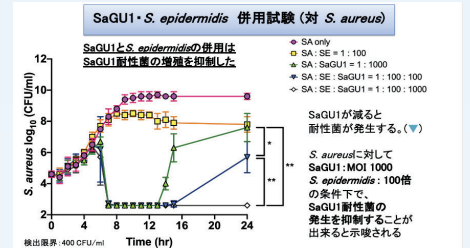


図4: SaGU1を*S. epidermidis*の併用させたときの耐性菌増殖を表したグラフ

#### 今後の期待

生体の腸内細菌叢ではファージによるバクテリア感染が常に行われており、現在、腸内ウイルスのメタゲノム解析が進められている。ファージ解析によって発病を促す菌とそれを殺すウイルスが同定できれば新たな治療に発展できるだろう。

ファージの特異性を担う尾線維には、遺伝子反転という特徴があると先に述べた。そこで尾線維の代わりに、目的細胞に結合するタンパク質RBPが発現されるような遺伝子改変により、意図的に標的を変えられる可能性がある。さらにMuファージの尾線維がgpSとgpS'の異なる種類を発現する性質から、生存戦略として2種類の尾線維が認識結合する宿主は生育環境が正反対ではないか、と武田先生は指摘する。この点から尾線維による環境(水、腸内など)のモニタリングへの活用が期待される。

### 3. おわりに

私たち医学部生にとって将来身近になるであろうウイルスの話題やそれに関わる研究のお話を、武田先生は熱意とともに分かり易く生き生きとお話していただき、質疑にも丁寧に答えを示していただきました。ウイルスの形態形成機構の中に細菌感染症への治療の糸口を見つけた、という武田先生の研究についてお聞きした私たちは、医療従事者として新たな医療の可能性を知ることができた。現段階では臨床で応用するにはさらなる研究が必要であるということであったが、この治療法が実現される将来が非常に楽しみである。

### 4. 謝辞

本講演会を開催するにあたり、ご多忙の中ご講演くださった武田茂樹先生をはじめ、本講演会の運営にご協力いただいた大学院保健学研究科の川島智幸先生、平尾一樹先生、理工学部学務係の白石さんに心から御礼申し上げます。

当日ご参加いただいたみなさま、ありがとうございました。