

提出日：平成 28 年 6 月 7 日

平成 27 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	歯周病原細菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> の病原因子分子の構造解析		
研究代表者	氏名	田中 陽子	
	所属機関名・部局名	日本大学松戸歯学部・障害者歯科学講座	
	職名	専任講師	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	国際共同研究課題	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	鈴木 守		
<p>口腔常在菌は、生体との平衡性が保たれている場合は外来物質の生体への定着抑制やヒトが分解できないタンパク分解の役割を担い、存在には意味がある。しかしながら心身機能の低下などにより平衡性が崩壊すると、病原性としての機能が発揮され、歯周病などの口腔疾患、誤嚥性肺炎や動脈硬化、脳血管疾患、糖尿病といった全身疾患の発症に深く関与する。菌による疾患の発症・進行抑制には抗菌薬が有効とされてきているが、昨今の抗菌薬の乱用による耐性菌や遺伝子変異株の出現など問題が多い。つまり、抗菌薬ではない新規薬剤の開発が必要であると考えられる。そこで、主要な歯周病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>P.gingivalis</i>) のなかでも最も病原性が高いとされる II 型に着目した。<i>P.gingivalis</i> には、タンパク分解酵素が菌体表層に存在する。ジペプチダーゼである PepD は II 型に極めて強く検出されることから、新規薬剤開発のターゲットを PepD に定め、機能および構造解析を行った。機能解析はリコンビナント PepD(rPepD) を作成し、培養細胞への影響をおうことで検証した。構造解析は結晶化 rPepD の X 線回析で検証した。その結果、rPepD は生体細胞におけるサイトカインの遺伝子発現およびタンパク産生量を増大させる。さらに、局在の確認実験では細胞内膜に存在することが確認できた。またアミノペプチダーゼである Bestatin が PepD の活性を抑制することが明らかにされたため <i>P.gingivalis</i> の増殖能への影響を確認したところ、抑制された。培養細胞に PepD と Bestatin を添加したところ、増大したサイトカインの遺伝子発現ならびにタンパク産生を減少させた。以上のことから、細胞内膜に存在する PepD はタンパク分解としての働きだけでなく生体細胞への炎症応答促進因子としての働きも存在すること、その活性は Bestatin によって抑制されることが示唆された。構造解析については、メタロプロテアーゼである PepD は 2 量体で存在し、金属結合部位に活性中心が存在することが示唆された。今後結合する金属の同定、また、Bestatin などが結合する箇所の同定、結合された際の構造変化などについても今後検討をしていく必要があると思われる。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 28 年 5 月 20 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp