

## 生物モーターのパワーアップアイテム ～ 哺乳類から細菌まで共通の構造 ～

名古屋大学大学院理学研究科の 本間 道夫 教授らと大阪大学大学院理学研究科の 今田 勝巳 教授、竹川 宜宏 日本学術振興会特別研究員の共同研究グループは、細菌のべん毛モーターをパワーアップする蛋白質である FliL<sup>\*1</sup> の構造と機能のしくみを世界で初めて明らかにしました (図 1)。細菌はべん毛と呼ばれるらせん状の繊維を蛋白質でできた小さなモーターを使ってスクリューのように回して泳ぎます。べん毛モーターには電気モーターと同様に回転子<sup>\*2</sup> と固定子<sup>\*3</sup> があり、両者の相互作用で力が発生します。負荷が高くなるとべん毛モーターは出力を上げますが、このとき FliL 蛋白質が必要です。FliL を失った細菌は、高粘性下での運動能力を失います。細菌の感染には、人や動物の細胞表面や粘膜などの粘性が高い場所を移動する必要があるため、FliL が必要です。しかし、FliL がモーターの高出力化にどのように寄与するのか、長い間、謎でした。今回、研究グループは、X 線結晶構造解析<sup>\*4</sup> により FliL の立体構造を世界で初めて解明しました。FliL は 10 個の分子からなるリング状の複合体を形成すること、哺乳類の神経や赤血球などにも存在するストマチン様蛋白質<sup>\*5</sup> と共通の構造を持つことが明らかになりました。ストマチン様蛋白質は外部刺激を受け取り、イオン透過に関与する多様な膜蛋白質の活性を制御することが知られています。しかし、ストマチン様蛋白質が具体的にどのような分子機構により機能を発揮するかに関してはほとんど分かっていません。本研究から得られた知見は、細菌モーターの出力強化のしくみだけでなく、哺乳類や植物を含めた全ての生物における膜蛋白質の活性制御の共通機構を明らかにすることに繋がります。本研究成果は、2019 年 3 月 19 日に米国科学誌「mBio」にオンライン公開されました。

## 【研究成果のポイント】

- ◆ 細菌が粘液中や宿主細胞表面など粘性の高い環境での運動に FliL という膜蛋白質が必要
- ◆ FliL は細菌べん毛モーターの出力を強化するが、そのしくみは不明だった
- ◆ 世界で初めて FliL の構造を解明
- ◆ FliL は哺乳類の神経細胞にも存在するストマチン様蛋白質と共通の構造を持つことが分かり、全ての生物において同じような機構で多様な膜蛋白質が制御される可能性を発見

## 【背景】

多くの細菌は、べん毛とよばれるらせん状の線維を細胞の表面から生やし、それをスクリューのように回転させることで動きます(図 2)。べん毛の根元には、直径約 45 ナノメートルの蛋白質でできた極小のモーターが存在します。このモーターは毎秒約 300~1,000 回転という高速で回転します。べん毛モーターのエネルギー源は細胞の外から中に流れるイオン ( $H^+$ ,  $Na^+$  など) の流れで、極めて高いエネルギー効率で作動します。べん毛モーターは回転子と固定子で構成され、固定子内をイオンが流れると、固定子と回転子との間の相互作用が変化し、回転力が生じます。

細菌は感染するときに、粘膜や宿主の細胞表面などの粘性が高い場所を移動し、細胞に近づき細胞内に侵入します。このとき、べん毛モーターは、水中よりも高い出力を出す必要がありますが、出力を上げるために必要な因子が FliL 蛋白質です。FliL が欠損すると、多くの細菌は高粘性下での運動能力を失い、感染できなくなります。また、FliL は周囲の粘性を感知する機能も持っていますが、FliL がこのような機能を発揮するメカニズムについては、ほとんど分かっていませんでした。

## 【研究の内容】

共同研究グループは、海洋性細菌 *Vibrio alginolyticus* の FliL 蛋白質が機能する分子機構を解明しました。

FliL の機能に必須な細胞膜の外に出ている部分 (FliL<sub>C</sub>) に着目し、大型放射光施設 SPring-8 での X 線結晶構造解析により、FliL<sub>C</sub> の立体構造を明らかにしました。その結果、10 個の FliL 分子が集まって一つのリング状の複合体を形成することが分かりました(図 3)。そして、FliL リングが膜蛋白質である固定子と複合体を形成して一緒にべん毛モーターに組み込まれること、また、FliL リングの内壁が固定子と相互作用して固定子の活性を制御することを明らかにしました。さらに興味深いことに、FliL は哺乳類の神経細胞や赤血球の中などにも存在するストマチン様蛋白質と共通の構造を持つこともわかりました(図 4)。ストマチン様蛋白質は細胞膜上で、力や圧力によって加えられた機械刺激や水素イオン濃度(pH)変化による酸刺激などのさまざまな情報を受け取り、多様な膜蛋白質の働きを制御することが知られています。今回、FliL が新しいストマチン様蛋白質であることを発見し、ストマチン様蛋白質が膜蛋白質を制御する具体的な分子機構を世界で初めて提唱しました。

### 【成果の意義】

べん毛モーターは、エネルギー変換効率がほぼ 100% の高性能な超微小回転分子マシンであると同時に、周囲の粘性や物理抵抗を感知する分子センサーでもあります。その作動原理の解明は、これまでにない超高効率微小モーターや、一般的に検出が難しいとされる機械刺激に対する分子センサーの開発に繋がります。

また、今回、細菌のべん毛の中の現象が、動物の神経などと共通の機構を使っていることを示す結果が世界で初めて得られました。本研究から得られた知見は、べん毛モーターの作動原理の解明のみならず、全ての生物に共通したストマチン様蛋白質による膜蛋白質のイオン流入制御などの機構の解明に繋がります。

### 【用語説明】

- ※1 FliL: べん毛モーターを構成する蛋白質の一つ。多くの細菌で高粘性下でのモーターの高出力回転に必須。
- ※2 回転子: べん毛モーターにおいて回転する部分。中心軸とそれを取り囲むいくつかのリングからなる。細菌の細胞膜と細胞壁を貫通して存在し、べん毛繊維につながる。
- ※3 固定子: べん毛モーターにおいて固定された部分。それ自身は回転せず、回転のためのエネルギー変換を担う。イオンチャネル様蛋白質複合体の一種で、固定子内をイオンが流れると、回転子との相互作用が変化して回転力が発生する。
- ※4 X線結晶構造解析: 結晶に X線を当てたときに生じるパターンから結晶中の分子の構造を調べる実験手法。
- ※5 ストマチン様蛋白質: 動物や植物などの真核生物から細菌などの原核生物まで保存された蛋白質ファミリーの一種。SPFHファミリー蛋白質とも呼ばれる。イオンチャネル様蛋白質、膜貫通型の蛋白質分解酵素、G蛋白質などの多様な膜蛋白質と相互作用し、その活性を制御する。その具体的な機構は明らかになっていない。

### 【特記事項】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 (A)、特別研究員奨励費、挑戦的研究 (萌芽) および新学術領域研究 (研究領域提案型) による支援のもとに行われました。また、本研究は大阪大学、名古屋大学、が共同で行ったものです。

### 【論文情報】

掲載誌: 米国科学誌「mBio」

論文タイトル: “Structure of *Vibrio* FliL, a new stomatin-like protein that assists the bacterial flagellar motor function”

著者: Norihiro Takekawa<sup>1</sup>, Miyu Isumi<sup>1</sup>, Hiroyuki Terashima<sup>2</sup>, Shiwei Zhu<sup>2,3</sup>, Yuuki Nishino<sup>2</sup>, Mayuko Sakuma<sup>2,4</sup>, Seiji Kojima<sup>2</sup>, Michio Homma<sup>2</sup>, Katsumi Imada<sup>1</sup>

所属: <sup>1</sup>大阪大学大学院理学研究科, <sup>2</sup>名古屋大学大学院理学研究科, <sup>3</sup>Yale School of Medicine, Yale University, <sup>4</sup>名古屋大学アイソトープ総合センター

DOI: [10.1128/mBio.00292-19](https://doi.org/10.1128/mBio.00292-19)

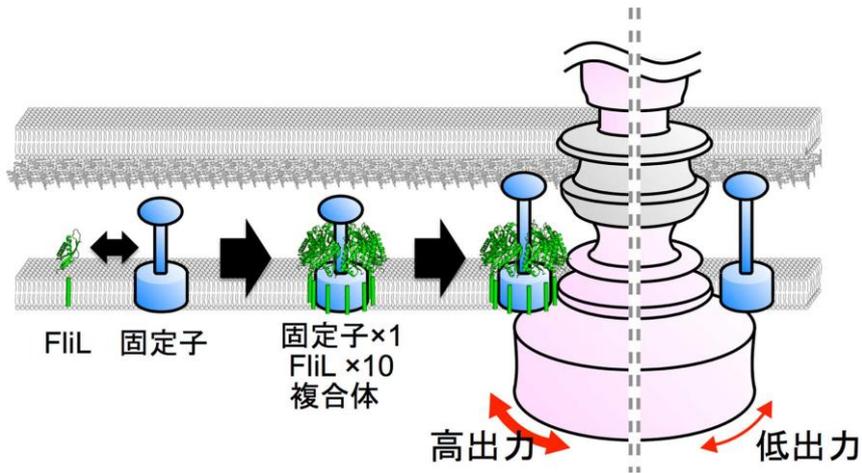


図 1: FliL が機能する仕組み。一回膜貫通蛋白質である FliL が、固定子の周りに集合して、安定に回転子の周りで、固定子による高出力の回転力を作り出すと予想される。

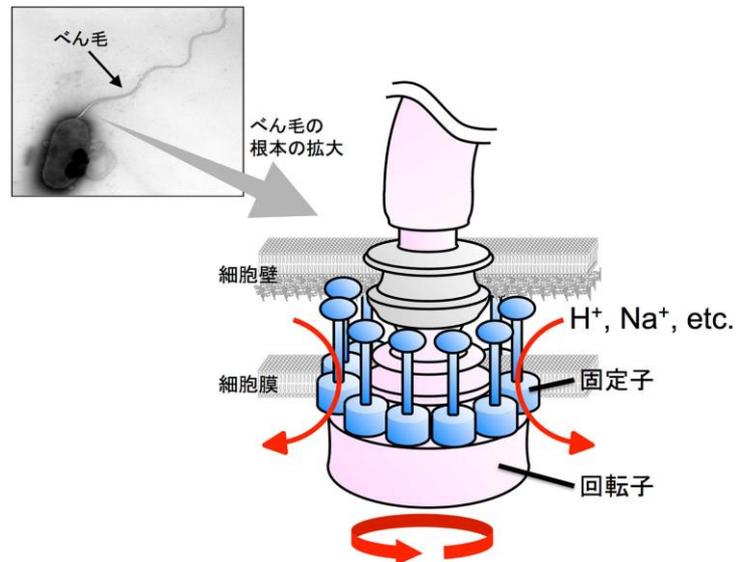


図 2: ビブリオ菌の極べん毛モーターの模式図。細胞表面から生えた繊維(べん毛)をスクリューのように回転させることで、泳ぐための推進力を生み出す。反時計回り(CCW)で回転すれば、前進、時計回り(CW)で回転すれば後退する。べん毛の根元には回転モーター(べん毛モーター)が存在し、回転子と固定子の相互作用によって回転力が作られる。

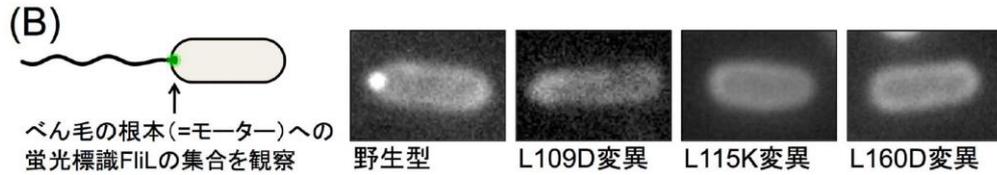
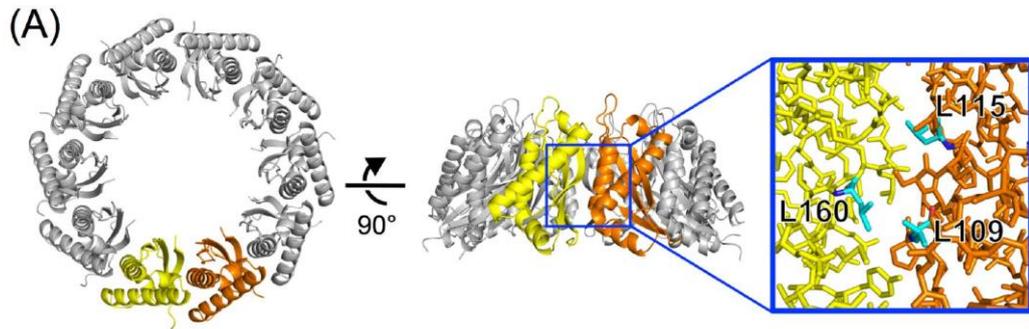


図 3: FliL<sub>C</sub> の X 線結晶構造 (A) と変異導入時の FliL の細胞内局在観察 (B)

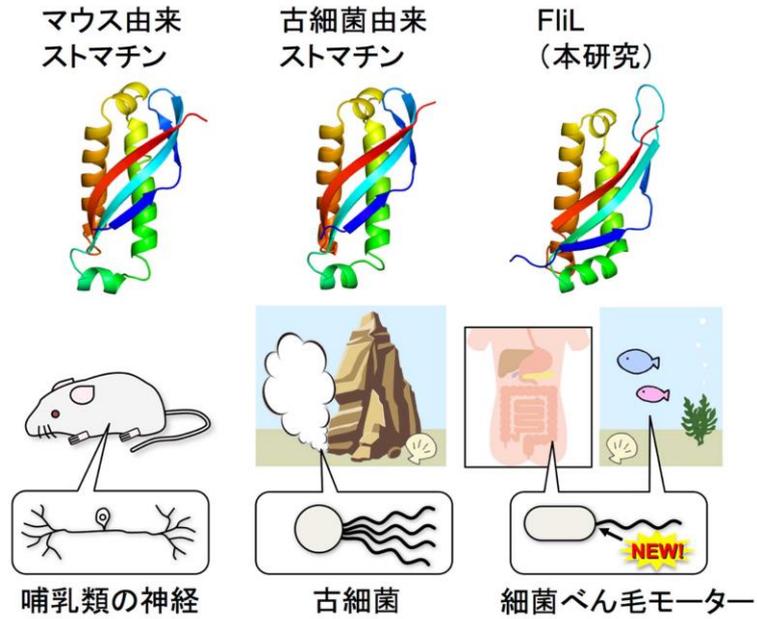


図 4 : 様々な生物由来のストマチン様蛋白質の構造