

公益財団法人 立松財団 御中
様式 2021A1,A2,B

2024 年 4 月 25 日

所属: 岐阜大学大学院医学系研
究科・病原体制御学分野

氏名: 北尾 公英



2019 年度 助成 研究 経過 ・ 終了 報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

研究テーマ	新しい細菌感染制御法開発に向けた IV 型分泌装置の超分子構造解析
研究の結果	<p>重篤な肺炎を引き起こすレジオネラは、温泉などにおいて高頻度に分離される細胞内寄生性グラム陰性細菌である。本菌は IV 型分泌装置 (T4SS) を介して約 300 もの病原因子を宿主細胞に輸送することにより宿主細胞内で液胞 (LCV) を構築し感染を確立する。T4SS が機能しないレジオネラは宿主細胞内で感染を確立することができないため、T4SS は新規レジオネラ感染症治療薬開発における有力な標的候補である。しかしながら、感染時にレジオネラ T4SS がどのように宿主細胞と接点を持ち、膨大な数のエフェクターを輸送しているのかについては全く分かっていない。本研究では、感染条件下において T4SS がどのように病原因子を輸送するのかを「可視化」することにより、稼働状態にある T4SS がどのように機能しているのかを明らかにすることを目的とした。サルモネラ III 型分泌装置やアグロバクテリウムの DNA 接合伝達系は、折りたたみ構造が強固なタンパク質 (PX) をほどいて輸送することができないことが知られる。そこで、4 つの既知レジオネラ病原因子 A、B、C、D にそれぞれ PX タンパク質を融合し、それらが宿主に輸送されるかどうかを解析してみたところ、4 つの病原因子のうち、病原因子 C と D は PX を融合しても宿主に輸送される一方で、病原因子 A と B は PX を融合すると宿主に輸送されなくなることが明らかとなった。これらの結果は、レジオネラ T4SS の病原因子輸送ルートが複数存在する可能性を示唆していた。並行して、レジオネラを感染させた宿主細胞から LCV を単離し、蛍光顕微鏡下で T4SS の観察を試みた。PX 融合病原因子 A (PX-A) を過剰発現させたレジオネラを宿主細胞に感染させ、LCV 単離後に病原因子の局在を調べた結果、レジオネラの極に PX-A が集積していることを確認した。現在、レジオネラの極に集積した LCV 上の PX-A のクライオ電子顕微鏡観察と、単粒子解析法による構造決定に向けて LCV から PX-A を単離する方法を検討中である。</p>
研究発表 (実績)	<p>Kubori T, Arasaki K, Kitao T, Nagai H. Multi-tiered actions of Legionella effectors to modulate host Rab10 dynamics. <i>eLife</i>: doi: https://doi.org/10.1101/2023.06.02.543523, 2023</p> <p>Warren GD, Kitao T, Franklin TG, Nguyen JV, Geurink PP, Kubori T, Nagai H, Pruneda JN. Mechanism of Lys6 poly-ubiquitin specificity by the <i>L. pneumophila</i> deubiquitinase LotA. <i>Mol Cell</i>. 83(1):105-120.e5, 2023</p> <p>Kitao T*, Kubori T, Nagai H. Recent advances in structural studies of the Legionella pneumophila Dot/Icm type IV secretion system. <i>Microbiology and Immunology</i>, Vol 66(2), pp.67-74, 2022</p> <p>Singh VK, Almpanti M, Maura D, Kitao T, Ferrari L, Fontana S, Bergamini G, Calcaterra E, Pignaffo C, Negri M, Pereira T, Skinner F, Gkikas M, Andreotti D, Felici A, Déziel E, Lépine F, Rahme LG. Tackling Recalcitrant Pseudomonas aeruginosa Infections In Critical Illness via Anti-virulence Monotherapy. <i>Nat Commun</i>. 13(1):5103, 2022</p> <p>Kubori T*, Lee J, Kim H, Yamazaki K, Nishikawa M, Kitao T, Byung-Ha Oh*, Hiroki Nagai*. Reversible modification of mitochondrial ADP/ATP translocases by paired Legionella effector proteins. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>, 119(23):e2122872119, 2022</p>

提出期限: 研究期間終了後、すみやかに助成金の「必要経費使途明細書」「領収書」と合わせて提出下さい。
年度をまたぐ場合は毎年3月末日までに、途中経過をご記入の上、報告願います。