

# 黄色ブドウ球菌の膜孔形成毒素蛋白質の膜孔形成機構の解明

*Nature Communications*, 5, 4897 (2014)

院内感染の原因菌として知られる黄色ブドウ球菌は、血球細胞の細胞膜に孔を形成する種々の膜孔形成毒素を分泌する。膜孔形成毒素は単量体として分泌されるが、ターゲット細胞の細胞膜上で多量体化して膜孔中間体を形成した後、劇的な構造変化を起こし、 $\beta$ -バレル型の膜貫通領域を細胞膜中に挿入して膜孔を形成する (図 1)。単量体と膜孔の結晶構造は既に決定されていたが、膜孔中間体については詳細な構造情報が得られていなかったため、単量体の結晶構造を膜孔の結晶構造に重ねることにより作成し

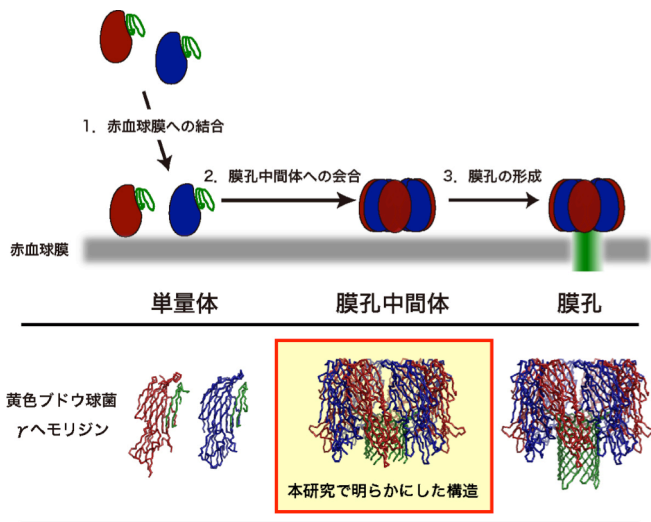


図 1：黄色ブドウ球菌由来 2 成分膜孔形成毒素の膜孔形成機構。本研究では、膜孔中間体の結晶構造を決定し、一連の膜孔形成機構を明らかにした。

た膜孔中間体のモデル構造をもとに、動的な膜孔形成機構が議論されてきた。しかし、膜孔中間体のモデル構造には、プロトマー間に立体障害が存在するという致命的な問題が存在しており、これは提唱されている機構には少なからず不正確な部分が存在することを意味していた。正確な機構解明に向けて、膜孔中間体の結晶構造解析が切望されていたが、膜孔中間体は過渡的な不安定な会合体であるため、その結晶構造解析は長きに渡り達成されなかった。

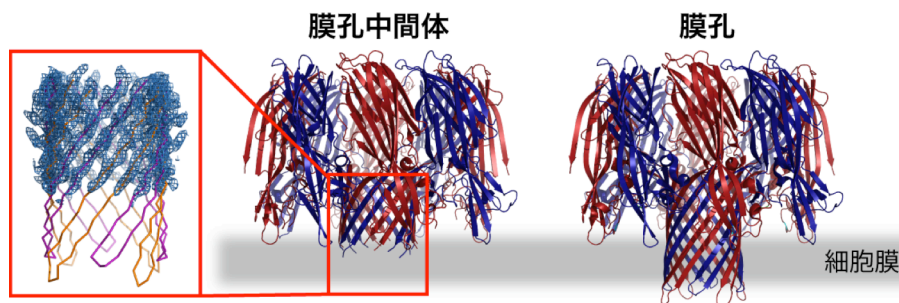


図 2：膜孔中間体と膜孔の構造。膜孔中間体の膜貫通領域の電子密度は、上半分だけしか見えず、下半分はディスオーダーしていた。

本研究では、安定な膜孔中間体を形成することのできる変異体を用い、膜孔中間体の結晶構造を決定した。明らかになった膜孔中間体の構造は、膜孔と類似していたが、膜貫通領域がディスオーダーしている点で大きく異なっていた（図 2）。これにより膜孔中間体のモデル構造において問題となっていたプロトマー間の立体障害は見事に回避されていた。膜貫通領域だけがディスオーダーしていたことから、 $\beta$ -バレルの上下半分ずつが別々に形成されるという機構が明らかになった。膜孔形成毒素の $\beta$ -バレルは、強力な界面活性剤である SDS の存在下でも解離しない安定な構造であることが知られているが、それが半分ずつ別々に形成されるという機構は大変興味深い。本研究により、単量体、膜孔中間体、膜孔の全ての過程の原子レベルの構造が明らかになり、新たな膜孔形成メカニズムの機構を提案することが出来た。