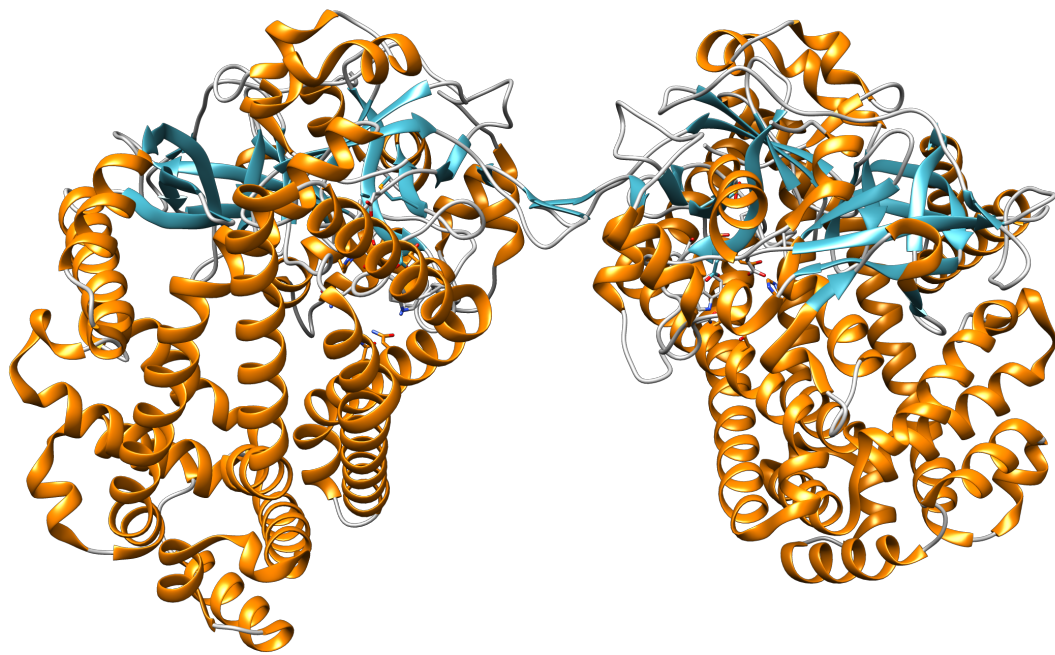


バクテリア由来 S46 ペプチダーゼの研究



私たちは細菌特有なタンパク質分解酵素（ペプチダーゼ）について研究を行っています。このペプチダーゼは S46 ペプチダーゼと言われ、ヒトに存在しないことがわかっています。ある細菌は S46 ペプチダーゼを用いてタンパク質を分解・資化することで生育しています。私たちの最大の疑問は「なぜ特定の細菌のみがこの特殊な S46 ペプチダーゼを保持しているのか」「どこから S46 ペプチダーゼが来たのか」です。私たちは酵素（S46 ペプチダーゼ）を詳しく解析することで、これら疑問の答えを探求します。

【研究者】



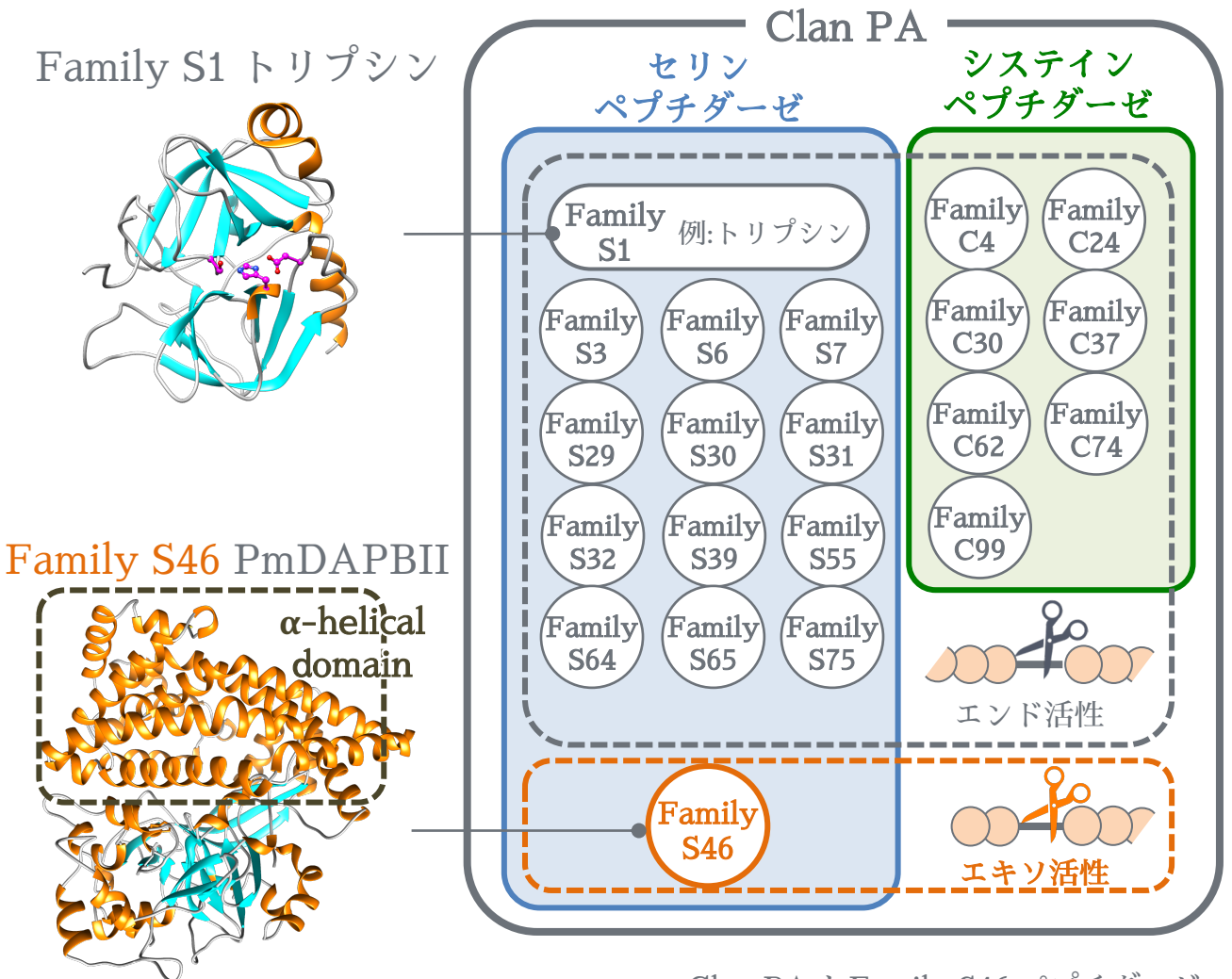
平野 啓太

S46 ペプチダーゼとは？

分類と特徴

S46 ペプチダーゼは Clan PA に属するペプチダーゼ群です。Clan はペプチダーゼを触媒ユニットの立体構造の類似性によって分類した、最上位の分類です。Clan PA はペプチダーゼで最大の Clan で、トリプシンやキモトリプシンも属します。Clan の中でペプチダーゼは Family に分類されます。Family は Clan の下位分類で、ペプチダーゼの一次配列の類似性によって分類されています。

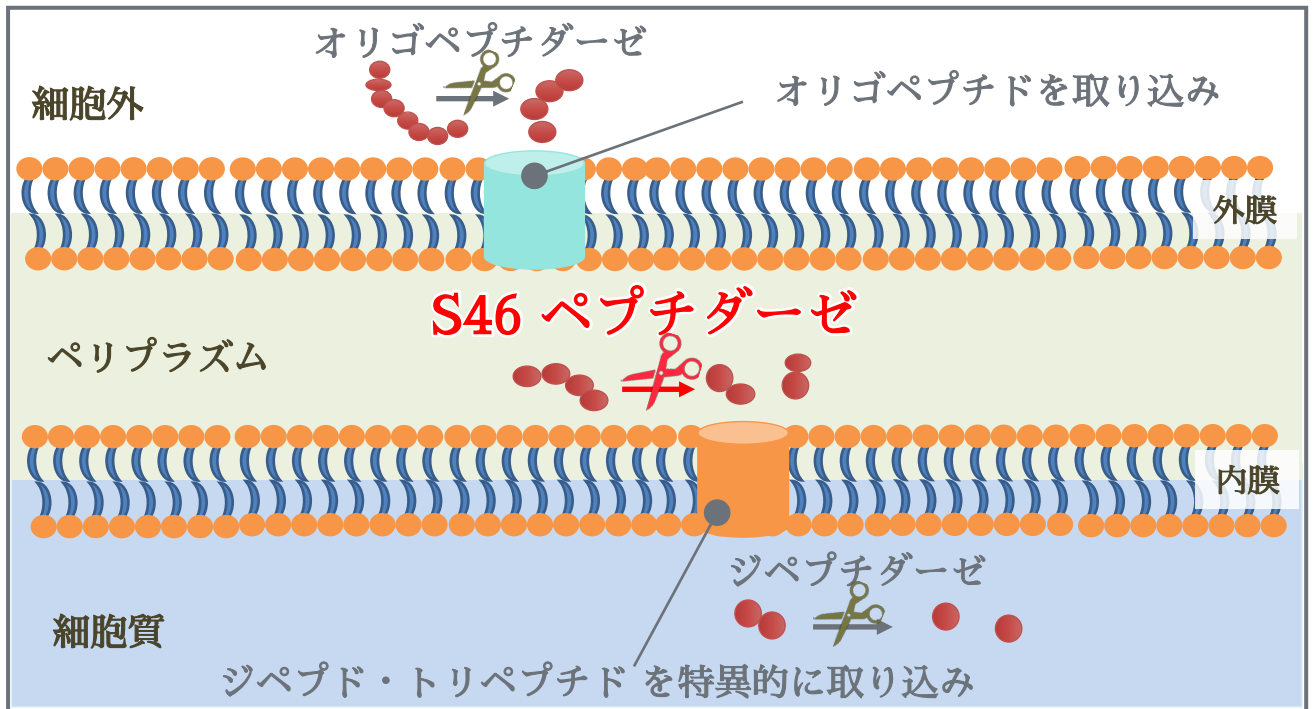
興味深い点は、S46 ペプチダーゼは Clan PA の中で唯一エキソ活性を有するペプチダーゼであることです。また、構造も特徴的で α ヘリックスが連なった α ヘリカルドメインを有しています。この α ヘリカルドメインは他の酵素にはない構造です。本酵素を研究することでエキソペプチダーゼについての知見を獲得、さらには酵素という観点から微生物の生き様や進化に迫ります。



Clan PA と Family S46 ペプチダーゼ

生理学的役割

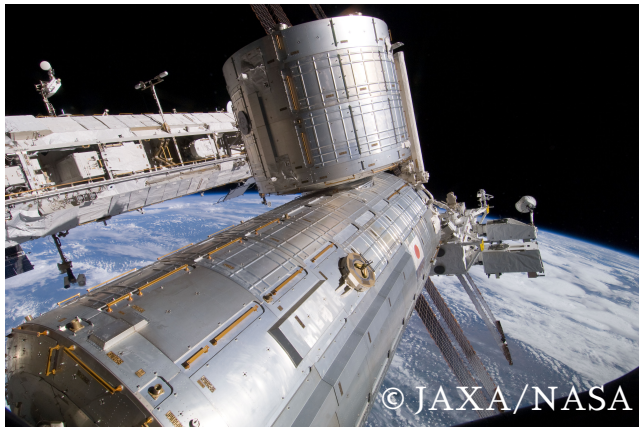
バクテリアの中にはタンパク質のみを食べて生きているバクテリアがいます。彼らは糖質を代謝（発酵）しないことから、糖非発酵性グラム陰性バクテリアと呼ばれています。糖非発酵性グラム陰性バクテリアのタンパク質分解メカニズムにおいて、S46 ペプチダーゼが深く関与していることが知られています。



糖非発酵性グラム陰性細菌のタンパク質分解メカニズム

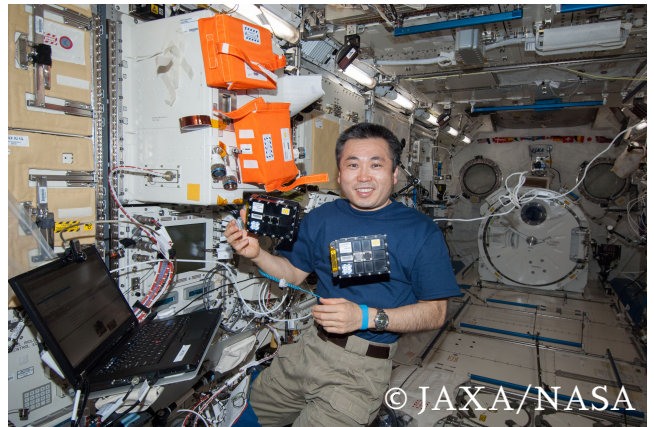
S46 ペプチダーゼの立体構造取得

私たちは酵素の立体構造を取得するため JAXA と協力して、宇宙で結晶化実験を行っています。立体構造の取得は酵素を解析する上で非常に重要です。宇宙では地上とは異なり、密度差対流がないため均一な結晶が得られます。均一な結晶は精度の高い構造解析のために必要です。これまでに、世界で初めて S46 ペプチダーゼの結晶構造解析に成功するなど、多くの酵素を宇宙で結晶化・構造取得をしてきました。その結果、2016 年に NASA より ISS Research Award が授与されました。



ISS020E025712

国際宇宙ステーション日本実験棟「きぼう」



© JAXA/NASA

タンパク質結晶試料が入ったセルユニットを回収用バックに収納する若田宇宙飛行士

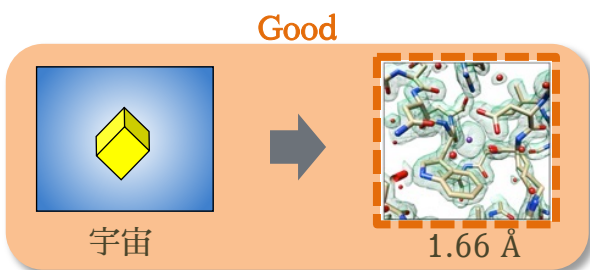


宇宙で結晶化された結晶の構造解析 (歯周病原菌由来 PgDPP11)

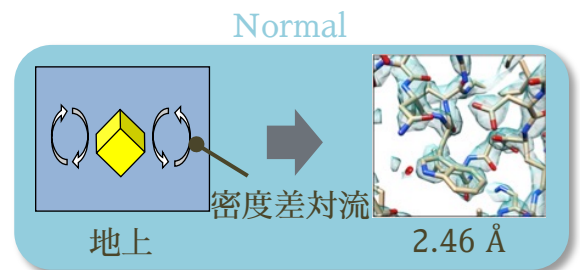


© JAXA/NASA

油井亀美也宇宙飛行士によるタンパク質結晶化実験



VS

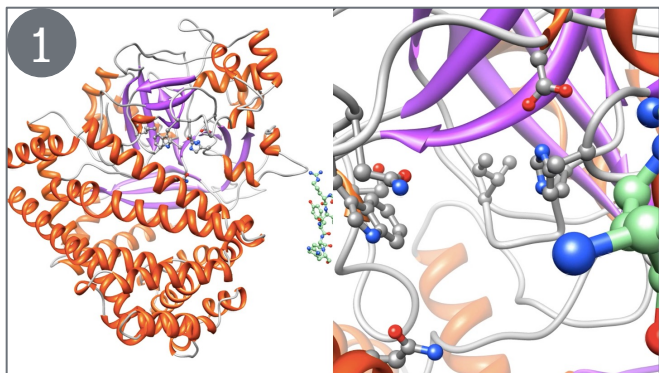


宇宙/地上におけるタンパク質結晶化

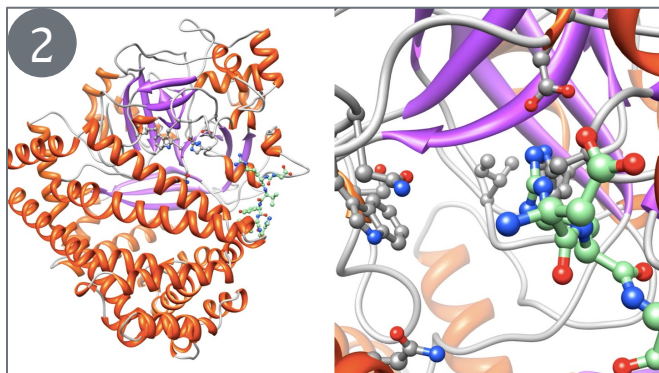
S46 ペプチダーゼの基質認識

当研究室グループは世界で初めて S46 ペプチダーゼの基質N末端認識機構を明らかにしました。

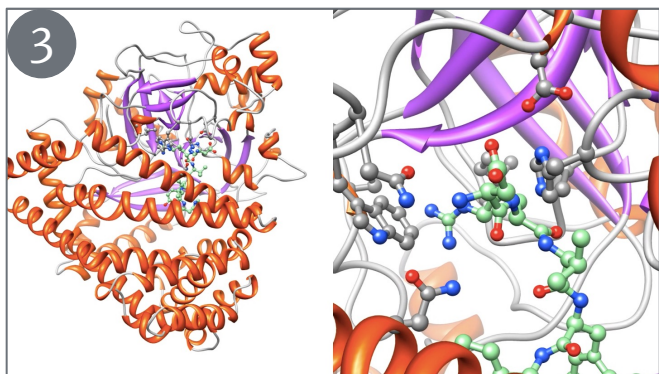
S46 ペプチダーゼはヒトの口のような形をしています。酵素と基質が接近すると (①) 基質のN末端を認識し (②)、基質を取り込み (③)、口を閉じることで基質を捕らえます (④)。分解後は口を開き、基質を放出します。



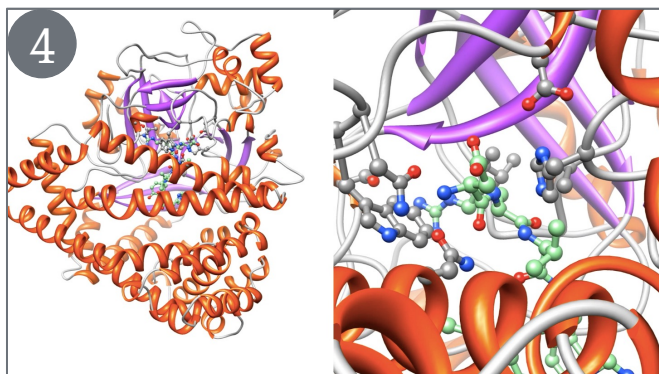
1. 認識開始 (右の緑：基質)



2. 基質が酵素の口に侵入



3. 酵素が基質N末端を認識

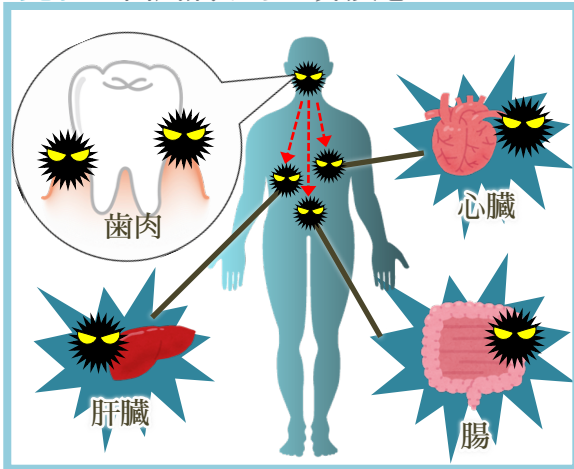


4. 認識完了

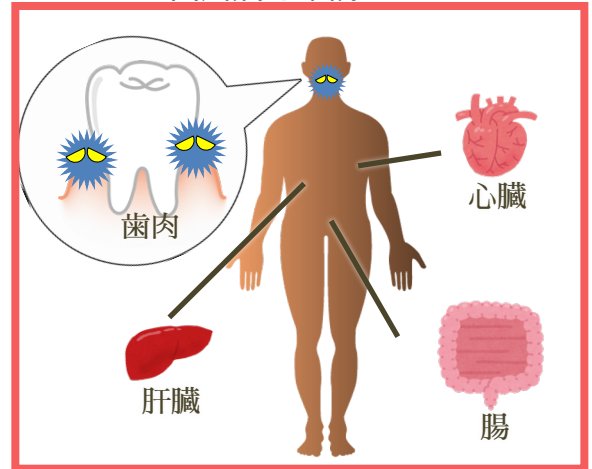
歯周病などの病原菌に効く薬剤開発

S46 ペプチダーゼを持つ細菌の中には病気の原因になる病原性細菌があります。例えば、成人のほとんどが感染している歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* および *Porphyromonas endodontalis* や院内感染で問題となっている多剤耐性日和見感染菌 *Stenotrophomonas maltophilia* です。私たちはこの病原性細菌由来の S46 ペプチダーゼを調べることで、病気を予防する薬の開発を目指しています。

現在 歯周病から全身疾患へ



開発後 歯周病を予防



感染症と S46 ペプチダーゼ

【共同研究機関】

- 岩手医科大学 薬学部 [📄](#) (構造生物薬学講座 [📄](#))
- 北里大学 薬学部 [📄](#) (創薬物理化学教室 [📄](#))
- 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) [📄](#) (きぼう利用センター [📄](#))
- 産業技術総合研究所 [📄](#) バイオメディカル研究部門 [📄](#)
(構造創薬研究グループ [📄](#))
- 神戸学院大学 [📄](#) 薬学研究科 [📄](#)
- 新潟大学 歯学部 [📄](#) (摂食環境制御学講座 歯周診断・再建学分野 [📄](#))
- 富山大学附属病院 [📄](#)
- 長岡工業高等専門学校 [📄](#)
- 丸和栄養食品 [📄](#)
- コンフォーカルサイエンス [📄](#)

【受賞】

- ISS Research Award [📄](#)
"ISS Research Award"は、イノベーションの創出や顕著な成果等、ISSで素晴らしい成果を上げた研究を選定し、表彰するものです。
2016年7月14日(木) @米国サンディエゴ
- 農芸化学会2020年度大会 優秀ポスター賞 (学会トピックス賞) [📄](#)
中村彰宏さんが農芸化学会2020年度大会にて学会トピックス賞に選出されました。本トピックス賞は国内最大級の生命科学分野の学会である農芸化学会年次大会の一般講演登録演題(例年約2,500題)より約30題を大会実行委員会と広報委員会が選定するものです。
2020年3月25(水)-28日(土) @福岡

【メディア掲載】

- JAXA インタビュー [📄](#)

岩手医科大学にて JAXA の取材を受けました。岩手医科大学 阪本先生と本研究室 小笠原先生の子供の頃の過ごし方から今後の研究の展望まで熱く語られています。

- 歯周病菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ DPP11 の阻害化合物開発に関して

歯周病原菌のDPP11に対する阻害化合物のリード化合物を立体構造に基づくin silico 解析により発見しました。S46ペプチダーゼの阻害化合物の発見は世界で初めてであり、歯周病菌や多剤耐性菌に対する抗菌薬開発に寄与するとして取材を受けました。

岩手日報(2019/10/9) 、高エネルギー加速器研究機構 web [📄](#) (2019/9/24) 、岩手医科大プレスリリース[📄](#) (2019/9/ 19)

- 微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ DAP IV の構造解析に関して

ヒトDPP8/9の類縁酵素である微生物由来DAP IVの立体構造を基質認識機構を解明しました。微生物由来DAP IVと基質の共結晶構造の取得は世界で初めてであり、副作用の少ない糖尿病薬やガン治療薬の開発に寄与するとして取材を受けました。

新潟日報[📄](#) (2018/2/10) 、高エネルギー加速器研究機構 web [📄](#) (2018/2/13) 、医療 News [📄](#) (2018/2/15) 、岩手医科大プレスリリース[📄](#) (2018/2/9)

- 糖非発酵グラム陰性細菌由来新規ジペプチド産生酵素の構造と機能

ジペプチジルペプチダーゼに関する私たちの研究をまとめた学会誌です。よくまとめられており、日本語で書かれていますので、本研究にご興味のある方はご一読ください。

日本結晶学会誌 58, 221-227 (2016) [Review]

- 歯周病菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ DPP11 の構造解析に関して

歯周病原因菌のDPP11の構造解析を行いました。本研究でS46ペプチダーゼにおける基質認識残基の同定に成功し、抗菌薬開発の実現に大きく前進したとして、取材を受けました。

岩手日報、新潟日報、物構研トピックス  (2015/6/11)、科学新聞 (2015/6/26)、信濃毎日新聞 (2015/7/27)、高エネルギー加速器研究機構物構研 News No. 14 (2015/8/1)

- 微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ DAP BII の構造解析に関して

世界で初めてS46ペプチダーゼの構造を決定しました。さらに、触媒残基の同定や基質N末端認識機構の解明に成功しています。世界で初の構造決定というインパクトのある研究から取材を受けました。

盛岡タイムス (2011/2/22)、岩手日報 (2014/5/17)、日刊工業新聞 (2014/5/21)、JAXA きぼうマンスリーニュース (2014/5/28)

【コンタクト】



小笠原研究室

〒940-2188

新潟県長岡市上富岡町1603-1 長岡技術科学大学 生物棟

Tel: 0258-47-9429

E-mail: owataru@vos.nagaokaut.ac.jp

代表： 小笠原 渉