

細菌の細胞分裂を司る「分裂酵素複合体」の動作原理を解明

～抗菌薬開発に新たな標的、FtsW-FtsI の協調メカニズムを世界で初めて提示～

ポイント

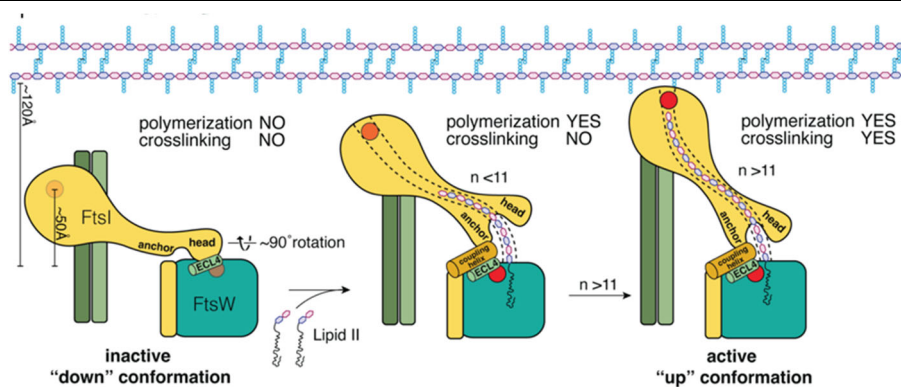
- ・細菌が細胞分裂時に新しい細胞壁を作る仕組みを世界で初めて解明。
- ・二つの酵素 FtsW と FtsI が、「二つの構造状態」を切り替えて協調して働くことを発見。
- ・短鎖型 lipid II 誘導体が酵素活性を阻害することを示し、新規抗菌薬の創薬標的として有望。

概要

北海道大学大学院薬学研究院の市川 聡教授らの研究グループは、デューク大学のソクヨンリー氏との国際共同研究により、細菌の細胞分裂に必須な「FtsWIQLB 複合体」がどのように細胞壁を作り上げるのか、その分子メカニズムを明らかにしました。

細菌は細胞分裂の際、ペプチドグリカン新しく合成し、これが細菌の細胞壁となります。この合成は FtsW と FtsI という二つの酵素が協力して進めますが、両者がどのように連携して「糖鎖の伸長」と「ペプチド架橋」を同期させているのかは長年の謎でした。本研究では、クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM)、AlphaFold による構造予測、生化学的解析、化学合成した lipid II 誘導体などを組み合わせ、FtsW と FtsI が「down 構造 (不活性型)」と「up 構造 (活性型)」の二つの状態を切り替えながらペプチドグリカン合成することを発見しました。特に、FtsI に存在する「coupling helix」が FtsW の働きを直接制御することを示し、両酵素が物理的に連動していることを明らかにしました。さらに、糖鎖が 11 ユニット以上の長さにならないと架橋反応が始まらないことを発見し、細胞壁合成の「長さの条件」を初めて提示しました。これらの成果は、抗菌薬耐性が世界的に深刻化する中、FtsWIQLB 複合体が新たな抗菌薬標的となり得ることを示すものです。

なお、本研究成果は、2026 年 10 月 22 日 (木) 公開の Nature Communications 誌にオンライン掲載されました。



FtsWIQLB 活性化の作業モデル。左：不活性な「down」構造では、FtsI 活性部位は隠され、ペプチドグリカン合成反応は起こらない。中央：lipid II 結合により FtsW が重合を開始し、FtsI ペリプラズムドメインが約 90° 回転して活性部位が露出する。右：活性型「up」構造では、糖鎖の繰返し数が閾値 ($n > 11$) を超えると FtsI 活性部位に到達し、重合と架橋反応が進行する。

【背景】

細菌は細胞分裂の際、新しい細胞壁を合成して自らの形と強度を保っています。この細胞壁の主たる構成成分であるペプチドグリカンの合成は、細菌の生存に不可欠であり、抗菌薬の主要な標的として古くから研究されてきました。ペプチドグリカンの合成には、FtsW と FtsI という二つの酵素が協調して働きます。FtsW は糖鎖を伸長するのに対し、FtsI はその糖鎖同士の架橋を担い、この二つが協調して働くことで最終的に強固なペプチドグリカンに仕上げます（図 1）。しかし、「両者がどのように連動して伸長と架橋を同期させているのか」は長年の謎でした。抗菌薬耐性菌が世界的に増加する中、この協調メカニズムを理解することは、新たな抗菌薬標的の発見につながる重要な課題です。

【研究手法】

まず、クライオ電子顕微鏡（Cryo-EM）を用いて FtsW₁Q₁L₁B 複合体の立体構造を観察し、酵素同士の配置や相互作用を高解像度で捉えました（図 2）。Cryo-EM では一部の構造状態を捉えきれないため、AlphaFold による構造予測を併用し、FtsI が上向きの up 構造と下向きの down 構造の二つの状態を取り得ることを補完的に示しました。さらに、FtsW の糖鎖伸長と FtsI の架橋形成を同時に測定できる新しい生化学的アッセイを開発し、両酵素の働きをリアルタイムに評価しました。このアッセイにより、糖鎖の長さや架橋の進行度を SDS-PAGE と質量分析で精密に解析することが可能になりました。加えて、独自に化学合成した 短鎖型 lipid II 誘導体を用いて、酵素活性への影響を詳細に検証しました（図 3）。

【研究成果】

本研究により、細菌の細胞壁合成を支える FtsW と FtsI の協調メカニズムが世界で初めて明らかになりました。まず、FtsI が up 構造（活性型）と down 構造（不活性型）という二つの構造状態を切り替えることが判明しました（P.1 図）。down 状態では FtsI の活性部位が塞がれ、架橋反応ができません。一方、up 状態では FtsI が上方に回転し、活性部位が開いて糖鎖や既存の細胞壁にアクセスできるようになります。次に、FtsI の短いヘリックス領域（coupling helix）が FtsW に直接接触し、糖鎖伸長のプロセシビティを制御していることが明らかになりました。この領域に変異を入れると糖鎖が短くなり、架橋反応も進まなくなることから、両酵素が物理的に連動して働くことが実証されました。さらに、糖鎖が「11 ユニット以上」の長さにならないと FtsI の活性部位に届かず、架橋反応が始まらないことが判明しました。これは、細胞壁合成に「長さの閾値」が存在することを示す重要な発見です。

最後に、化学合成した短鎖 lipid II 誘導体（図 4）の一部が、FtsW によって糖鎖へ取り込まれる基質として働く一方で、糖鎖伸長を途中で止める阻害剤としても機能することが明らかになりました（図 3）。特に 3-trans 誘導体は強力な阻害効果を示し、FtsW のプロセシビティを直接低下させることが確認されました。これは、細胞壁合成のプロセシビティを標的とする新規抗菌薬の分子設計に直結する成果です。これらの成果は、細菌の細胞分裂の根幹を理解する上で重要なだけでなく、抗菌薬耐性菌に対する新たな治療戦略の基盤となることが期待されます。

【今後への期待】

今回明らかになった FtsW と FtsI の協調メカニズムは、細菌の細胞壁合成の根幹を理解する上で大きな進歩といえます。特に、短鎖 lipid II 誘導体が基質と阻害剤の両方として機能することは、細

胞壁合成のプロセシビティを標的とする新しい抗菌薬の分子設計に直結します。今後は、FtsN など細胞分裂を制御する他の因子との連動機構の解明や、今回の知見を活用した新規抗菌薬のスクリーニング系の開発が期待されます。FtsWIQLB 複合体は既存抗菌薬が標的としてこなかった領域であり、耐性菌に対して有効な新しい治療戦略につながる可能性があります。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（課題番号：JP19H03345）、国立研究開発法人日本医療研究開発（AMED）（課題番号：JP25ama121039、JP23gm1610012、JP23gm1610013、JP25ak0101256、JP23fk0108675、JP24fk0108703）東京生化学研究財団の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Molecular basis of coupled peptidoglycan synthesis by the FtsWIQLB divisome complex from <i>Vibrio cholerae</i> (コレラ菌 FtsWIQLB ディビソーム複合体によるペプチドグリカン合成協調機構の分子基盤)
著者名	Aili Hao ¹ 、大川 遼太郎 ¹ 、勝山 彬 ² 、市川 聡 ² 、Seok-Yong Lee ² (¹ デューク大学医学部生化学部門、 ² 北海道大学大学院薬学研究院)
雑誌名	Nature Communications (Nature 姉妹誌)
D O I	10.1038/s41467-026-78795-0
公表日	2026 年 10 月 22 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 市川 聡 (いちかわさとし)

T E L 011-706-3248 メール ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://researchmap.jp/read0103113>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

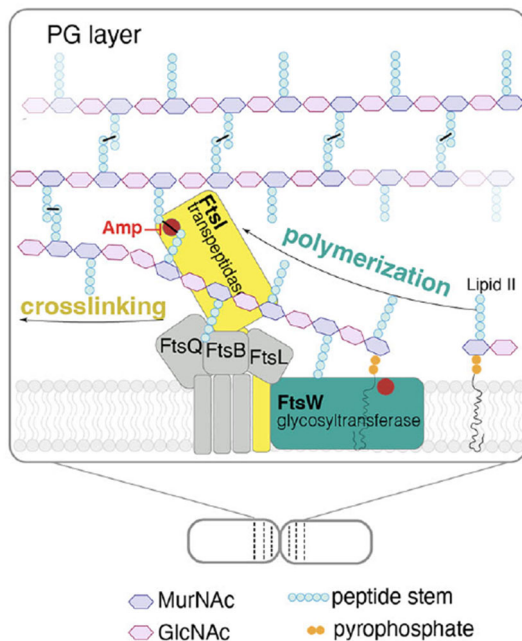


図 1. 細菌の細胞分裂部位の概要。FtsW（グリコシルトランスフェラーゼ、青緑色）は lipid II を重合して長いグリカン鎖を形成し、FtsI（トランスペプチダーゼ、黄色）は新生グリカン鎖を既存のペプチドグリカン（PG）に架橋する。補助因子である FtsQ、FtsB、及び FtsL は FtsW-FtsI 活性を活性化。アンピシリン（Amp）は FtsI のトランスペプチダーゼ活性を不可逆的に阻害する。

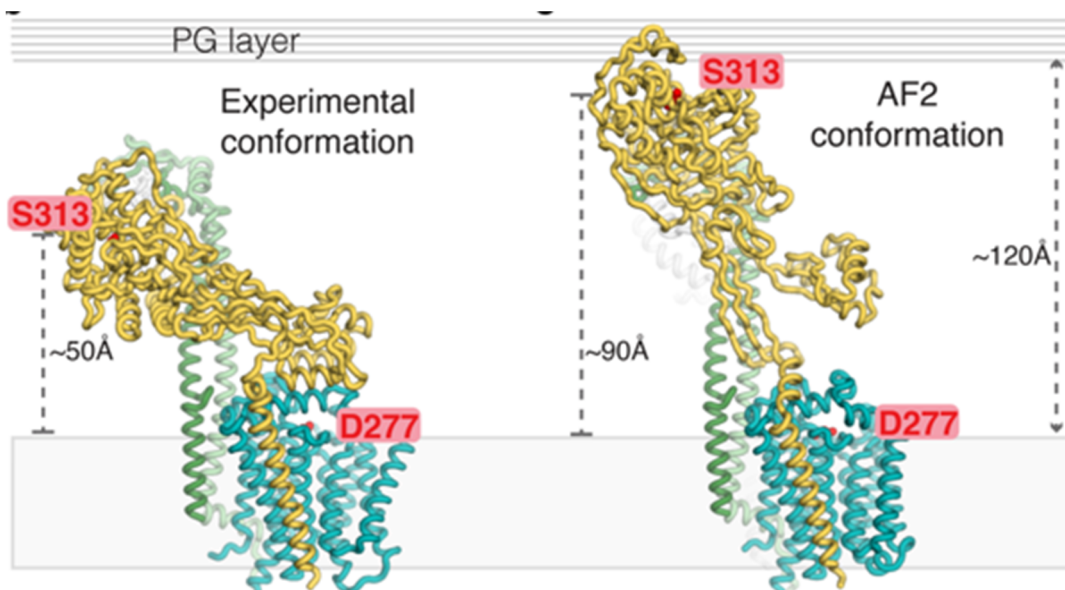


図 2. FtsWIQLB のコンフォメーション状態による酵素活性制御。右：実験的に決定されたコンフォメーションにおける FtsWIQLB 複合体、左：AlphaFold2 (AF2) により予測されたコンフォメーション。FtsW の触媒残基 D277 及び FtsI の触媒残基 S313 は赤色の球で示した。

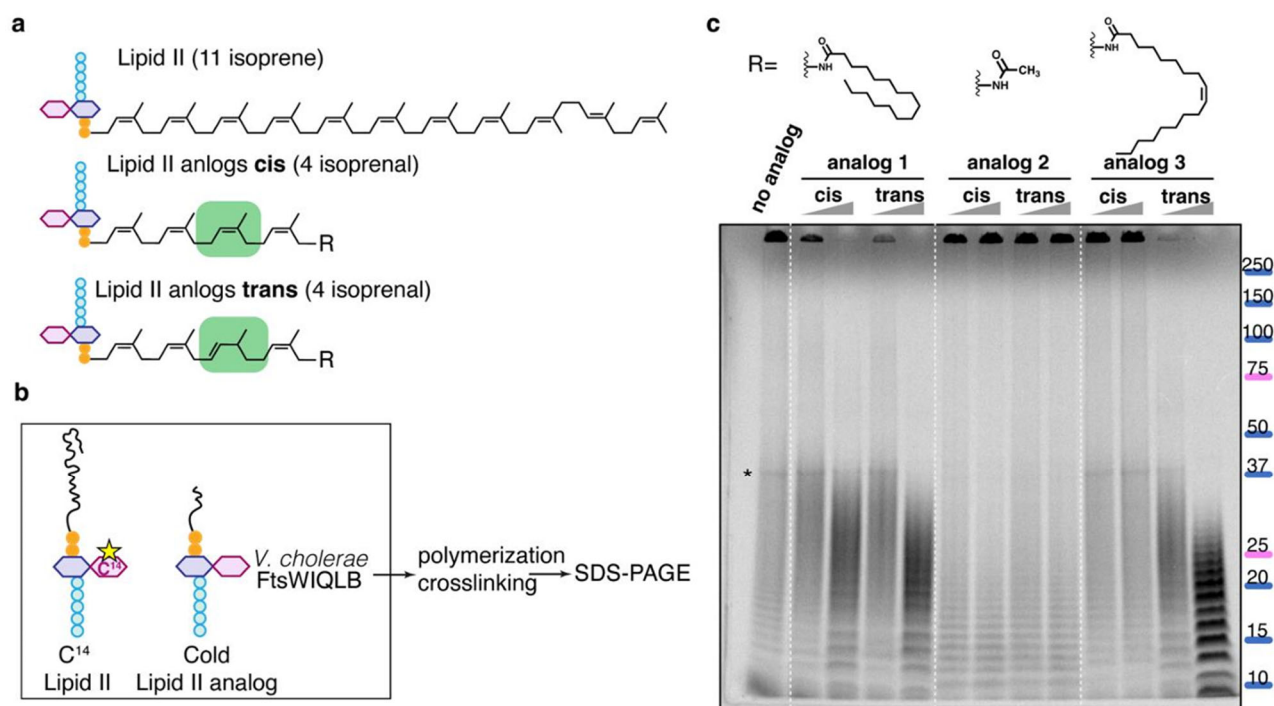


図 3. 短鎖 lipid II 誘導体は天然 lipid II と競合し、糖鎖伸長を終結させる。

a : 天然 lipid II は 55 炭素からなる のウンデカプレニル鎖を有するのに対し、lipid II アナログは *cis* または *trans* 配置の短縮 (20 炭素) イソプレノイド鎖 (緑色) と可変修飾基 (R) を有する。

b : 競合アッセイの模式図。[14C]標識 lipid II と非標識 (cold) lipid II アナログを混合し、FtsWIQLB により PG 合成を開始した後、SDS-PAGE で解析した。アナログの取り込みは、放射標識 PG 産物パターンの変化として検出される。

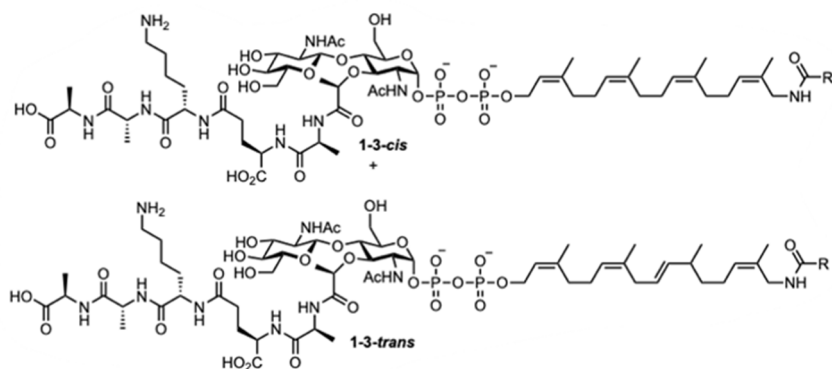


図 4. Lipid II 誘導体の化学構造