

された比較的歴史の浅い組換え酵素である。バクテリオファージの部位特異的組換え酵素を用いる組換え DNA 技術は、Cre リコンビナーゼやλファージ・インテグラーゼなど、チロシンタイプを用いる手法が主流であるが、近年、セリンタイプ・インテグラーゼを用いたゲノム工学技術も相当進歩している。チロシンタイプと比較した際のセリンタイプの利点は、酵素単独で効率良く反応が進行するため異種細胞内で機能させることが比較的容易な点にある。また、本稿で紹介した放線菌ファージ・インテグラーゼは、それぞれ固有の *att* 配列を認識することから、複数のインテグラーゼの *att* 配列と酵素を用いることで、異種細胞ゲノムへの段階的なドミノ式遺伝子導入や、複数のゲノム上特定部位への遺伝子導入が可能になる。セリンタイプ・インテグラーゼを用いた試験管内における遺伝子クラスター構築技術と、対象細胞種を限定しないゲノム上遺伝子導入技術を組み合わせることで、人工的な代謝・生合成系の構築と、その異種細胞への付与を目指す合成生物学的研究への応用が期待される。

謝辞

日本大学生物資源科学部において、本研究を始める機会を与えて下さいました高橋秀夫先生、並びに共同研究者の皆様へ深く感謝申し上げます。

- 1) Campbell, A. (1962) *Adv. Genet.*, **11**, 101–145.
- 2) Groth, A.C. & Calos, M.P. (2004) *J. Mol. Biol.*, **335**, 667–678.
- 3) Hirano, N., Muroi, T., Takahashi, H., & Haruki, M. (2011) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **92**, 227–239.
- 4) Brown, W.R., Lee, N.C., Xu, Z., & Smith, M.C. (2011) *Methods*, **53**, 372–379.
- 5) Hirano, N., Muroi, T., Kihara, Y., Kobayashi, R., Takahashi, H., & Haruki, M. (2011) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **89**, 1877–1884.
- 6) Muroi, T., Kokuzawa, T., Kihara, Y., Kobayashi, R., Hirano, N., Takahashi, H., & Haruki, M. (2012) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, doi:10.1007/s00253-012-4491-4.
- 7) Morita, K., Morimura, K., Fusada, N., Komatsu, M., Ikeda, H., Hirano, N., & Takahashi, H. (2012) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **93**, 295–304.
- 8) Goryshin, I.Y., Jendrisak, J., Hoffman, L.M., Meis, R., & Reznikoff, W.S. (2000) *Nat. Biotechnol.*, **18**, 97–100.
- 9) Thyagarajan, B., Olivares, E.C., Hollis, R.P., Ginsburg, D.S., & Calos, M.P. (2001) *Mol. Cell. Biol.*, **21**, 3926–3934.
- 10) Olivares, E.C., Hollis, R.P., & Calos, M.P. (2001) *Gene*, **278**, 167–176.
- 11) Yamaichi, Y. & Niki, H. (2004) *EMBO J.*, **23**, 221–233.
- 12) Gibson, D.G., Young, L., Chuang, R.-Y., Venter, J.C., Hutchison, C.A., III, & Smith, H.O. (2009) *Nat. Methods*, **6**, 343–345.

- 13) Petersen, L.K. & Stowers, R.S. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e24531.
- 14) Zhang, L., Zhao, G., & Ding, X. (2011) *Sci. Rep.*, **1**, 141.
- 15) Smith, M.C.A., Till, R., & Smith, M.C.M. (2004) *Mol. Microbiol.*, **51**, 1719–1728.

平野 展孝^{1,2}, 春木 満¹

(¹日本大学工学部生命応用化学科, ²JST さきがけ)

Serine-Type integrases as tools for genome engineering
Nobutaka Hirano^{1,2} and Mitsuru Haruki¹ (¹Department of Chemical Biology & Applied Chemistry, College of Engineering, Nihon University, 1 Azanagakawara, Tokusada, Tamura-machi, Koriyama, Fukushima 963-8642, Japan, ²JST, PRESTO, 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan)

細菌の形態形成における細胞壁造形機構

1. はじめに

単細胞生物である細菌では、周囲の環境の変化に対応しつつ増殖するために、その細胞表層構造がとても重要になる。大腸菌に代表されるグラム陰性菌の表層は3層構造であり、内膜（細胞質膜）と外膜の二つの膜とその内外膜に挟まれた薄い細胞壁（ペプチドグリカン）から構築される（図1A）。枯草菌に代表されるグラム陽性菌の表層は2層構造で、細胞質膜と厚いペプチドグリカンからなる（図1A）。ペプチドグリカンは1細胞につき1分子存在し、内膜を覆いつくすことにより、菌体の内圧に対抗し、溶菌を防ぐ。さらに、ペプチドグリカンは細菌の形態形成にも必要であり、それ自体細菌と同じ形をしている（図1C, D）。細菌増殖時、細胞の形態が変わるに連れて、ペプチドグリカンもその形を変える。ペプチドグリカン形成には、合成酵素はもちろん必要であるが、分解酵素も重要な役割を果たしていることが知られている。この合成と分解のバランスが失われると、ペプチドグリカンは欠損し、溶菌する。このバランスを維持するために、これらの酵素の活性は厳密に制御されていると考えられている。近年、ペプチドグリカン形成に FtsZ や MreB などの細胞骨格因子が関与していることがわかってきた。しかしながら、どのように細胞骨格因子が酵素活性を制御し、ペプチドグリカン形成に関与するのか、ほとんど明らかにされていない。このミニレビューでは、細菌の形態形成と密接に関わるペプチドグ

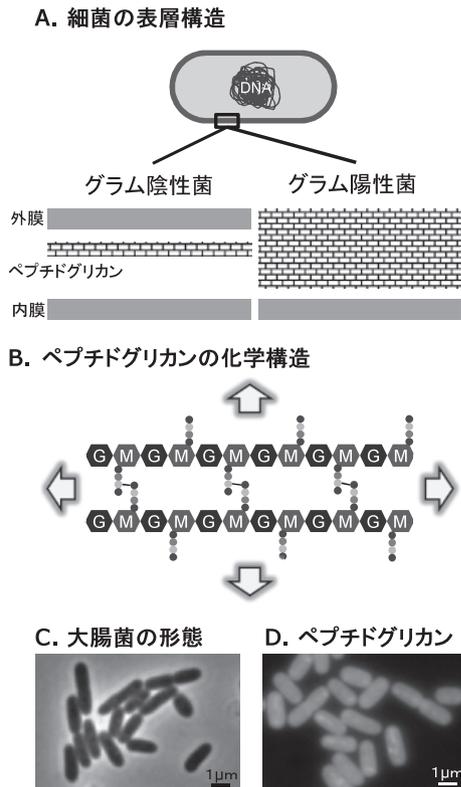


図1 細菌の表層構造とペプチドグリカン
(A) グラム陰性菌とグラム陽性菌の細胞表層構造の違い。(B) ペプチドグリカンはアセチルグルコサミン (G) とアセチルムラミン酸 (M) が重合した糖鎖が、短いペプチド鎖 (P) によって架橋された化学構造を持つ。(C) 位相差顕微鏡下で観察された大腸菌。(D) 大腸菌から精製後、蛍光プローブでラベルされたペプチドグリカン。

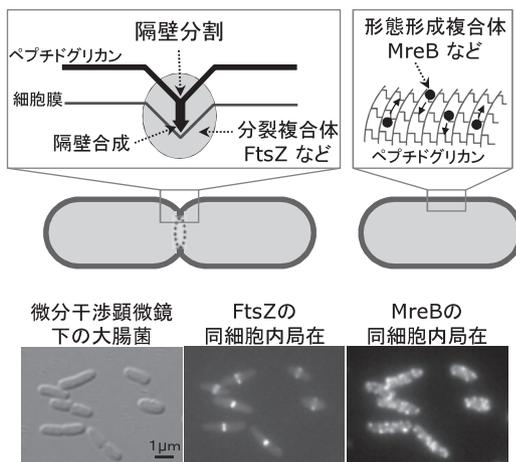


図2 桿菌の分裂と形態形成

リカン合成・分解制御についての最近の研究を広く簡潔に紹介する。

2. ペプチドグリカン

ペプチドグリカンは、その名前から推測されるように、糖鎖とペプチドからなる網状をした化学構造を持つ (図1B)¹⁾。糖鎖はアセチルグルコサミンとアセチルムラミン酸が交互に連結した長い直線構造をしており、アセチルムラミン酸に結合したペプチドが2本の糖鎖を架橋している。ペプチドグリカン合成酵素は、ペニシリン結合タンパク質と呼ばれ、糖鎖を生成するポリメラーゼドメインとペプチド架橋を触媒するトランスペプチダーゼドメインの二つのドメインを持つタンパク質と、トランスペプチダーゼドメインのみを持つタンパク質がある。ペニシリン結合タンパク質は、細胞膜 (もしくは内膜) に存在し、細胞膜外に位置する活性ドメインにより、ペプチドグリカンを合成する。最近、ペニシリン結合タンパク質と相互作用し、その活性に必要なタンパク質が大腸菌で発見された^{2,3)}。この活性化タンパク質は外膜に局在するため、ペプチドグリカン合成と外膜合成を整合させることに関与していると推測されている。一方、ペプチドグリカン分解酵素には様々な種類のタンパク質があり、それぞれ同じ、もしくは異なるペプチドグリカンの結合を切断する⁴⁾。

3. 細胞分裂時におけるペプチドグリカン形成

細菌の細胞分裂は、チューブリン様タンパク質であるFtsZが細胞分裂部位 (ほとんどの場合、細胞中央部) にリング構造を形成することから開始される (図2)。このFtsZリングが細胞分裂に必要な他のタンパク質を呼び寄せ、分裂複合体 Divisome を形成する⁵⁾。分裂複合体は、20以上のタンパク質からなる細胞膜を貫通した構造をしており、ペプチドグリカン合成酵素 (PBP3) と分解酵素もその中に含まれる。分裂複合体形成後、分裂部位に隔壁ペプチドグリカンが形成され、細胞質が分割される。その後、隔壁が分解酵素により分割されることにより、娘細胞が分離する (図2)。以下、ペプチドグリカン合成・分解酵素のうち隔壁の合成と分割にかかわるものを隔壁合成・分割酵素と記す。隔壁合成酵素は通常不活性であり、細胞分裂時のみ活性化する。隔壁形成開始にはFtsZリング自体の収縮力が重要と考えられているが、そのメカニズムは明らかになっていない⁶⁾。

グラム陰性菌においては、隔壁は合成後、短時間のうちに分割され、外膜の陥入が起こる。隔壁合成酵素の活性が

ペニシリンなどの抗生物質で阻害されると、隔壁分割酵素による隔壁分解が進み、溶菌を引き起こす。そのため、細胞分裂部位では、隔壁合成酵素と分割酵素の活性のバランスはより厳密に制御されていると考えられている⁷⁾。一般的に、隔壁分割酵素は生存には必要なく、その欠損株は鎖状で生育する。大腸菌では、三つのそれぞれ相同性のあるペプチドグリカン分解酵素 (AmiA, AmiB, と AmiC) が隔壁分割に関与するが、それぞれ単体で弱い分解活性しか示さない。しかしながら隔壁合成後、これらの隔壁分割酵素は、分裂部位に局在する二つの異なるタンパク質 (EnvC と NlpD) により特異的に活性化される⁸⁾。興味深いことに、これら二つの活性化タンパク質の一次配列は他のペプチドグリカン分解酵素 (lysostaphin) と相同性があるが、分解活性は持たない。このことから、複数の分解酵素同士によるプラスの相互作用の存在が推測され、進化の過程で活性化タンパク質のペプチドグリカン分解活性が失われたと考えられる。隔壁分割酵素は隔壁の中央部のみを分解することにより、隔壁を分割する。二つに分割された隔壁は半球状となり娘細胞の極を形成し、不変化するが、これらの分子機構は全く明らかになっていない⁹⁾。

グラム陽性菌では、連鎖状球菌のように隔壁合成と分割がほぼ同時に起きる細菌や、枯草菌やブドウ球菌のように分裂時に完全に隔壁が形成され、後ほど隔壁分割が独立して起こる細菌がある。これらのグラム陽性菌においても、隔壁分割酵素とその制御機構の理解が最近進んでいる。隔壁分割酵素とその制御機構についてさらに興味を持たれた方は、筆者と Bernhardt 教授との共著レビューを参照していただきたい⁷⁾。

4. 形態形成におけるペプチドグリカン形成

細菌の形態は桿状、球状、楕円状、螺旋状、三日月状など様々であり、それぞれの形態は生育環境に適応している¹⁰⁾。ほとんどの桿菌細胞において、アクチン様タンパク質 MreB が桿状形態形成に必須である。MreB はペプチドグリカン合成酵素 (PBP2) や他の膜タンパク質と相互作用し、桿状形成複合体を作り、円筒部分のペプチドグリカンを伸長させる。以前に蛍光タンパク質との融合により、大腸菌の MreB の細胞内局在は細胞長径に平行な螺旋状であることが報告されていたが、この融合タンパク質は細胞内機能がなく、野生株では螺旋状構造体も観察されないことから、MreB の螺旋状局在はアーティファクトであることがわかった¹¹⁾。

最近、機能的な MreB 蛍光融合タンパク質が開発され、

MreB は細胞表層に点々と存在し (図 2)、それぞれの点は細胞の長径方向に対しほぼ垂直に動いていることが三つの異なる研究グループから報告された¹²⁻¹⁴⁾。これらの報告では点状に局在する MreB はそれぞれランダムに同じか反対方向に動いていることが観察された。また、MreB の同様の点状局在と動態は、桿状形成複合体に含まれる他のタンパク質でも報告されている。面白いことに、ペプチドグリカンの架橋結合阻害剤によって、桿状形成複合体の動きは止まる。このことから、新規合成されたペプチドグリカン糖鎖が既にある円筒状ペプチドグリカン糖鎖と架橋することによって、MreB の動態が制御されていることが示唆された。

これまで、間接的ではあるが、大腸菌の円筒ペプチドグリカンの糖鎖は円筒構造の長径方向と垂直に伸長していることが示されている¹⁾。さらに、円筒ペプチドグリカンの伸長は、新規合成された糖鎖が2本の糖鎖の間に入り込み、新しい糖鎖と既存の糖鎖の間に架橋構造が作られるモデルも提唱されている。これまで観察されている MreB を含む桿状形成複合体の動態は、このモデルに合い、複数の複合体が糖鎖を合成しつつ、既存の糖鎖に沿って動いていることが考えられる。また、MreB 重合阻害剤 A22 により、ペプチドグリカン糖鎖合成が止まることから、MreB はペプチドグリカン合成に必要であることもわかっている¹⁵⁾。大腸菌の MreB はそれ自体 ATP 依存的に重合し、フィラメントを形成するが¹⁶⁾、この MreB フィラメントがいかに桿状形成複合体の活性に関与しているかはいまだ不明である。

新規合成された糖鎖が2本の糖鎖の間に入り込むためには、まず既存の2本の糖鎖をつないでいる架橋構造を切る必要がある。このため、ある特定のペプチドグリカン分解酵素がこの反応を触媒すると考えられていたが、実際は複数の分解酵素が関与するため、最近までどの組み合わせの分解酵素が円筒ペプチドグリカンの伸長に必要なかわかっていなかった。現在、大腸菌では三つの分解酵素 (Spr, YdhO, YebA) が、枯草菌では二つの分解酵素 (CwlO, LytE) が円筒ペプチドグリカン伸長に関与することが報告されている^{17,18)}。これらの分解酵素の欠損は、細胞伸長を阻害し、溶菌を引き起こす。この分解酵素活性とその制御機構は、桿状形成複合体と密接に関係しているはずであるが、いまだ明らかにされていない。さらに、他のペプチドグリカン分解酵素もまた桿状形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている¹⁹⁾。

ほとんどの桿菌では MreB が桿状細胞形成に必須であ

る。しかしながら、*Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Agrobacterium* などの桿菌は MreB を持たない。これら MreB のない桿菌では、細胞伸長時、既存円筒表層はそのまま変わらず、細胞極から出芽酵母のように新しく細胞表層が作られることにより伸長する (図 3A)²⁰⁻²³。この細胞伸長には極に局在するタンパク質が必要であることがわかっているが、娘細胞のペプチドグリカンが極部から作られ桿形になるメカニズムはほとんど明らかになっていない。

桿形細胞が曲がった三日月形をしている *Caulobacter crescentus* では、中間径フィラメント様タンパク質 Crescentin が MreB と FtsZ と共に形態形成に必要である (図 3B)。Crescentin の量により細胞曲率が変化し、その欠損株は桿状になる²⁴。細胞質内で発現される Crescentin は三日月形の内径表層に局在し、内径側のペプチドグリカン伸長を遅くすることにより、細胞を曲げると考えられている²⁵。さらに、螺旋形であるピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) では、その形態形成にペプチドグリカン分解酵素が関与することが最近の研究からわかってきた (図 3B)^{26,27}。いかにペプチドグリカン合成と分解が制御され、曲がった形の細胞ができるのか、今後の研究が待たれる。

枯草菌の孢子形成においても、ペプチドグリカンの合成・分解は必要である。非対称分裂後の母細胞の細胞膜による前孢子の抱え込みには、細胞膜の先端に局在する 2 種類のペプチドグリカン分解酵素を含む複合体が必要である。この複合体は前孢子周囲のペプチドグリカンの分解力を使って、モーターのように母細胞の細胞膜を引っ張り、抱え込みを進行させる (図 3C)²⁸。前孢子の抱え込み後、ペプチドグリカン合成・分解によって、孢子のストレス耐性に重要な孢子皮層 (cortex) が形成される²⁹。

5. おわりに

ペプチドグリカンの形状決定機構の理解は、最新の顕微鏡技術・ゲノム研究・高度遺伝学・生化学により最近顕著に進んできている。しかしながら、これまで述べてきたように、まだまだ多くの謎が残されている。細胞分裂時の隔壁形成と分離についても、様々な研究結果が報告されているが、いまだ不明瞭なモデルしか描けていない。また、桿状細菌の長さや幅を決定する機構にもまだまだ不明な点が多い³⁰。ペプチドグリカンはペニシリンに代表される様々な抗生物質の標的であり、これらの研究は、生物学的な興味だけでなく、医学的にも重大な意味を持つ。ペプチドグリカンの合成・分解機構のさらなる解明は、新たな抗生物質の開発に繋がると期待されている。

謝辞

このミニレビューを執筆するに当たって、御助力をいただいたハーバード大学医学部の Thomas Bernhardt 教授、ならびに会社の同僚、家族に感謝致します。

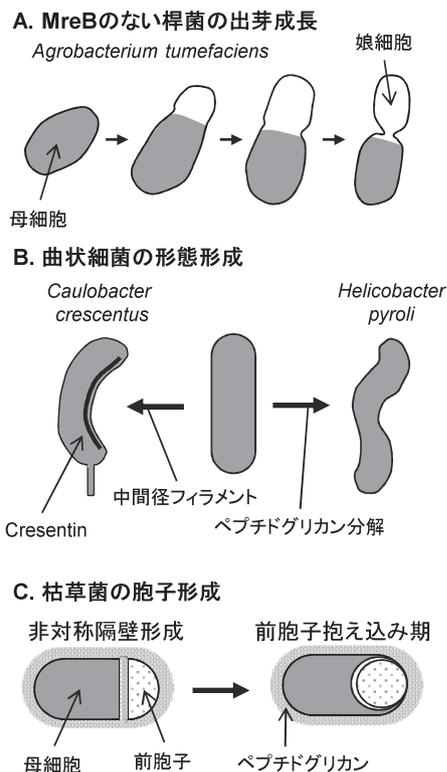


図 3 細菌形態形成におけるペプチドグリカン造形例

- Höltje, J.V. (1998) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 62, 181-203.
- Paradis-Bleau, C., Markovski, M., Uehara, T., Lupoli, T.J., Walker, S., Kahne, D.E., & Bernhardt, T.G. (2010) *Cell*, 143, 1110-1120.
- Typas, A., Banzhaf, M., van den Berg van Saparoea, B., Verheul, J., Biboy, J., Nichols, R.J., Zietek, M., Beilharz, K., Kanenberg, K., von Rechenberg, M., Breukink, E., den Blaauwen, T., Gross, C.A., & Vollmer, W. (2010) *Cell*, 143, 1097-1109.
- Vollmer, W., Joris, B., Charlier, P., & Foster, S. (2008) *FEMS Microbiol. Rev.*, 32, 259-286.
- Egan, A.J. & Vollmer, W. (2013) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1277, 8-28.
- Erickson, H.P., Anderson, D.E., & Osawa, M. (2010) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 74, 504-528.
- Uehara, T. & Bernhardt, T.G. (2011) *Curr. Opin. Microbiol.*, 14, 698-703.
- Uehara, T., Parzych, K.R., Dinh, T., & Bernhardt, T.G. (2010) *EMBO J.*, 29, 1412-1422.

- 9) de Pedro, M.A., Quintela, J.C., Höltje, J.V., & Schwarz, H. (1997) *J. Bacteriol.*, **179**, 2823–2834.
- 10) Young, K.D. (2006) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **70**, 660–703.
- 11) Swulius, M.T. & Jensen, G.J. (2012) *J. Bacteriol.*, **194**, 6382–6386.
- 12) van Teeffelen, S., Wang, S., Furchtgott, L., Huang, K.C., Win-green, N.S., Shaevitz, J.W., & Gitai, Z. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 15822–15827.
- 13) Garner, E.C., Bernard, R., Wang, W., Zhuang, X., Rudner, D. Z., & Mitchison, T. (2011) *Science*, **333**, 222–225.
- 14) Domínguez-Escobar, J., Chastanet, A., Crevenna, A.H., Fromion, V., Wedlich-Söldner, R., & Carballido-López, R. (2011) *Science*, **333**, 225–228.
- 15) Uehara, T. & Park, J.T. (2008) *J. Bacteriol.*, **190**, 3914–3922.
- 16) Nurse, P. & Mariani, K.J. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 3469–3475.
- 17) Singh, S.K., Saisree, L., Amrutha, R.N., & Reddy, M. (2012) *Mol. Microbiol.*, **86**, 1036–1051.
- 18) Bisicchia, P., Noone, D., Lioliou, E., Howell, A., Quigley, S., Jensen, T., Jarmer, H., & Devine, K.M. (2007) *Mol. Microbiol.*, **65**, 180–200.
- 19) Popham, D.L. & Young, K.D. (2003) *Curr. Opin. Microbiol.*, **6**, 594–599.
- 20) Brown, P.J., de Pedro, M.A., Kysela, D.T., Van der Henst, C., Kim, J., De Bolle, X., Fuqua, C., & Brun, Y.V. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 1697–1701.
- 21) Aldridge, B.B., Fernandez-Suarez, M., Heller, D., Ambravaneswaran, V., Irimia, D., Toner, M., & Fortune, S.M. (2012) *Science*, **335**, 100–104.
- 22) Letek, M., Ordóñez, E., Vaquera, J., Margolin, W., Flärdh, K., Mateos, L.M., & Gil, J.A. (2008) *J. Bacteriol.*, **190**, 3283–3292.
- 23) Daniel, R.A. & Errington, J. (2003) *Cell*, **113**, 767–776.
- 24) Ausmees, N., Kuhn, J.R., & Jacobs-Wagner, C. (2003) *Cell*, **115**, 705–713.
- 25) Cabeen, M.T., Charbon, G., Vollmer, W., Born, P., Ausmees, N., Weibel, D.B., & Jacobs-Wagner, C. (2009) *EMBO J.*, **28**, 1208–1219.
- 26) Sycuro, L.K., Pincus, Z., Gutierrez, K.D., Biboy, J., Stern, C. A., Vollmer, W., & Salama, N.R. (2010) *Cell*, **141**, 822–833.
- 27) Bonis, M., Ecobichon, C., Guadagnini, S., Prévost, M.C., & Boneca, I.G. (2010) *Mol. Microbiol.*, **78**, 809–819.
- 28) Morlot, C., Uehara, T., Marquis, K.A., Bernhardt, T.G., & Rudner, D.Z. (2010) *Genes Dev.*, **24**, 411–422.
- 29) McPherson, D.C., Driks, A., & Popham, D.L. (2001) *J. Bacteriol.*, **183**, 6046–6053.
- 30) Young, K.D. (2010) *Annu. Rev. Microbiol.*, **64**, 223–240.

上原 剛

(ノバルティス バイオメディカル研究所)

Cell wall shaping during bacterial morphogenesis
Tsuyoshi Uehara (Novartis Institutes for Biomedical Research, Inc., 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608, USA)

Asp-hemolysin 由来合成ペプチドと酸化 LDL/リゾリン脂質の相互作用

1. はじめに

Asp-hemolysin は, *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) Fresenius-村松株から分離・精製された, 131 アミノ酸残基からなる分子量 14,275 のタンパク質毒素である (図 1)^{1,2)}. この毒素は, *A. fumigatus* の実験的感染に際して感染促進効果を示し, 感染病巣中にも産生される³⁾. また, Asp-hemolysin は, 各種動物赤血球に対して *in vitro* において溶血活性を有するほか, マウス腹腔内血管透過性亢進作用や, ヒト多核白血球, モルモット腹腔マクロファージに対する細胞毒性など様々な生物活性を有することから, *A. fumigatus* 感染の病変形成・進展に関与することが強く示唆されている¹⁾.

これまで, *Streptococcus pyogenes* が産生するストレプトリジン O などの細菌毒素は, 赤血球膜にあるコレステロールに結合し溶血活性を発現すると考えられてきた. それに対し, Asp-hemolysin は赤血球膜の構成成分であるリン脂質やコレステロールには結合しないこと⁴⁾, また Asp-hemolysin の赤血球膜に対する結合には同ペプチド中のアルギニン残基が⁵⁾, 溶血活性の発現にはシステイン残基のチオール基⁶⁾がそれぞれ必須であることが明らかとなっている. さらには, 血液中に存在する低密度リポタンパク質 (low-density lipoprotein : LDL) および動脈硬化症の原因物質である酸化 LDL がいずれも Asp-hemolysin の溶血活性を阻害することから⁷⁻⁹⁾, 赤血球膜上に存在する LDL が Asp-hemolysin と赤血球の結合に関与する可能性も示唆されている. 実際に, LDL, 酸化 LDL はそれぞれ, Asp-hemolysin に対し, LDL 受容体, 酸化 LDL の受容体であるスカベンジャー受容体と同等の高親和性で結合すること¹⁰⁾, さらには Asp-hemolysin が酸化 LDL の主要構成成分でありリゾリン脂質の一種であるリゾホスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine : LPC) とも結合することが明らかとなっている¹¹⁾.

また, Asp-hemolysin 中の 34~45 番目のアミノ酸領域がヒト LDL 受容体のリガンド結合領域と, 22~37 番目のアミノ酸領域が酸化 LDL 受容体であるヒトスカベンジャー受容体クラス A タイプ 1 のコラーゲン様ドメイン (リガンド結合領域) と, それぞれ類似することがわかった (図