

## NEWS RELEASE

報道関係者 各位

2019年 4月 16日

国立大学法人 横浜国立大学

国立大学法人 東京農工大学

## カエルが抗菌ペプチドの構造を変えて 抗菌作用を調節する仕組みを解明 ～細胞膜に孔をあける作用にアミノ酸の異性化が影響する～

国立大学法人東京農工大学大学院工学府生命工学専攻の關谷悠介さん、清水啓祐さん、大学院工学研究院生命機能科学部門の川野竜司准教授、国立大学法人横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門の川村出准教授は、キバラスズガエルが産生するボンビニンとよばれるペプチドが強い抗菌作用を持つことに着目し、その分子メカニズムの一端をマイクロデバイスを用いた人工細胞膜アッセイ系により明らかにしました。ボンビニンを構成する 20 個のアミノ酸のうち、一つのアミノ酸の構造が L 体から D 体に変化するだけで、抗菌作用をもたらす膜障害活性（膜に孔を開ける特性）が変化しました。さらにこれら 2 種の分子を混合することで抗菌作用を調整可能であることを明らかにしました。本結果は、D 体の抗菌性ペプチドが菌に対して強い抗菌作用を発揮するメカニズムを応用することで、薬剤耐性菌に対するスーパー抗菌薬開発につながることを期待されます。

本研究成果は、米国化学会が発行する **ACS Applied Bio Materials**（電子版 2 月 20 日付）に掲載されました。

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsabm.8b00835>

また本論文の成果が掲載誌の cover art に選ばれました。

論文名

Electrophysiological Analysis of Membrane Disruption by Bombinin and Its Isomer Using the Lipid Bilayer System

著 者

Yusuke Sekiya, Keisuke Shimizu, Yuki Kitahashi, Akifumi Ohyama, Izuru Kawamura, and Ryuji Kawano

**現状：**キバラスズガエルはヨーロッパに広く分布する蛙で、その名の通り腹部が黄色で黒い斑点模様を持つスズガエル科の蛙です。この蛙の皮膚には強い抗菌作用を示すボンビニンという抗菌性ペプチドが産生されており、近年の研究で特にリーシュマニア症(注 1)という寄生虫疾患に対して効果があることがわかってきました。ペプチドやタンパク質を構成するアミノ酸分子は L 体と D 体の 2 種類の光学異性体（右手と左手のように鏡像の関係である異なる構造の分子）を持ちます。一般的に生物が産生するアミノ酸は L 型ですが、ボンビニンは構成する 20 個のアミノ酸がすべて L 体のもの（L-ボンビニン）と、20 個のアミノ酸のうち N 末端から 2 番目のイソロイシンが D 体に異性化したもの（D-ボンビニン）が産生されていました。この D 体のボンビニンは L 体と比較し強い抗菌作用を示すことが知られていましたが、なぜキバラスズガエルが D 体のアミノ酸を産生するのか、また一つのアミノ酸を異性化するだけでなぜ抗菌活性が高まるのか、に関しては長い間謎でした。本研究では菌類の細胞膜を人工的に再構成し、電気生理学的手法を用いてこの謎に挑みました。

**研究体制：**本研究は、東京農工大学大学院工学府生命工学専攻の關谷悠介さん、清水啓祐さん、大学院工学研究院生命機能科学部門の川野竜司准教授、横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門の川村出准教授らによって実施されました。

**研究成果：**ボンビニンは菌類に達すると、その細胞膜中で会合しナノサイズの孔（ポア）を開け、細胞の内容物を漏出させることで抗菌作用を発揮します。このとき D-ボンビニン分子がどのように膜障害に関わっているかが本質的な問題だと考えました。本研究では微細加工技術とマイクロ流体工学を応用し、マイクロデバイス

(注 2) 中に菌類の細胞膜を模倣した人工の細胞膜(リン脂質二分子膜)を形成し、キバラスズカエルが産生する L-ボンベニン、D-ボンベニン、それらの混合物がどのように細胞膜に作用するのかについて詳細に調べました。その結果、L-ボンベニンは長い時間をかけて大きなポア形成をする一方、D-ボンベニンは素早く小さなポアを形成しやすいことがわかりました。またこの 2 種類のペプチドを混合すると、2 種類のペプチドが協働で L 体と D 体の中間的な機能を有すポアを形成することがわかりました。これはカエル自身が L 体のボンベニンとその異性体を使い、抗菌作用の強さを調整している可能性があることを示唆した結果となりました。

**今後の展開：**本研究によって、20 個のアミノ酸の一つを D 体から L 体に変えるという分子レベルの微小な変化が、抗菌活性というマクロな活性を変化させる分子機構を明らかにすることができました。今後、既存の抗菌薬に対する耐性を持つ耐性菌に対しても抗菌作用を持つペプチド薬剤の開発につながると期待されます。

注 1) リーシュマニア症

世界中で 1200 万人が感染しており、世界保健機構 (WHO) によりマラリアや結核などとともに 8 つの重要熱帯感染症の 1 つに指定されています。

注 2) マイクロデバイス

微細加工技術を利用して、微小サイズの反応場や流路を作製し化学工学やバイオ工学に応用したデバイス。

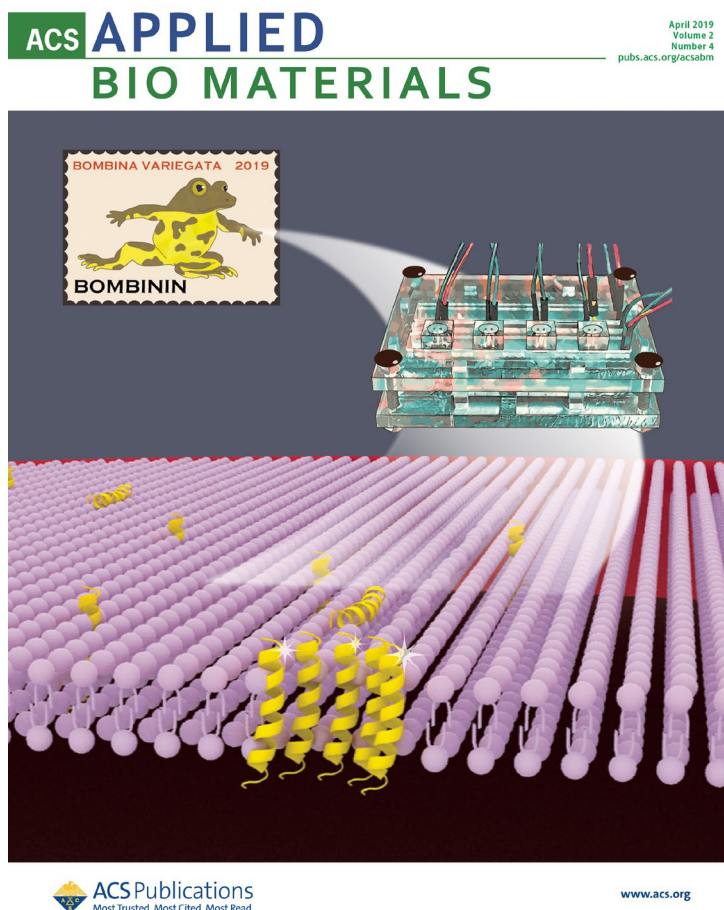


図. (掲載された cover art) キバラスズカエルの分泌する抗菌ペプチドの活性を、マイクロデバイス中に再構成した菌模倣細胞膜システムにより評価。異性化したボンベニンは脂質二分子膜中で異性前のボンベニンと共同でポア形成し、抗菌作用の調整を行っていることが示唆された。

◆ 研究に関する問い合わせ ◆

横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門 准教授  
川村 出（かわむら いずる）  
TEL： 045－339－4224  
E-mail： izuruk@ynu.ac.jp

東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門 准教授  
川野 竜司（かわの りゅうじ）  
TEL/FAX： 042－388－7187  
E-mail： rjkawano@cc.tuat.ac.jp