

抗生物質に代わる新しい抗菌物質の探索

カブトムシの抗菌蛋白質由来改変ペプチドの抗菌効果

「食」の安全性や環境に配慮した家畜生産技術の開発の要請が高まる昨今、抗生物質依存から脱却した疾病制御技術の開発が求められています。昆虫や植物から得られた抗菌蛋白質の改変ペプチドは、耐性菌にも対応できる新しい抗菌物質として注目を集めています。そこで、カブトムシ幼虫の産生する抗菌蛋白質をいくつか分離精製し、その中から改変ペプチドを作出し、培養細胞を使った試験で高い抗菌活性を示した改変ペプチド(RLYLRIGRR-NH₂(以下 L-9A); RLRLRIGRR-NH₂(以下 L-9B))について、マウスを用いてその抗菌活性と安全性を評価しました。

☆技術の概要

L-9A、L-9B は共に 0.5 mg/0.1 ml/mouse の腹腔内投与によって、人由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染マウスの感染死を防御しました。MRSA による病変形成後 (腹腔内に菌接種 1 週間後) にペプチドを腹腔内投与した場合でも、菌による病変を弱めていました。

膜破壊性抗菌ペプチドはその優位性にも関わらず、動物の血液中成分によって分解・不活化されてしまうために動物での使用は難しいとされています。そのため、同様のペプチドの実験動物での効果は我々の報告も含めて、腹腔内投与によるものがわずかに認められるのみです。そこで、これまでの改変ペプチドの鏡像立体異性体であり、血中では分解されず活性が維持される D 型アミノ酸の改変ペプチド D-9A、D-9B を新たに作製したところ、これらは、0.1 mg/0.1 ml/mouse の静脈内投与によって MRSA 感染マウスの感染死を防御し、抗菌効果を示しました (表 1)。

今回検索したペプチドは抗菌活性を示した濃度ではマウスに直接組織病変を引き起こすことはなく、また肝・腎機能を対象とした血液生化学的検査においても異常は認められませんでした。

群	接種 MRSA 菌量 (cfu/0.1ml)	投与 ペプチド	死亡率 (死亡数/母数)
1	1x10 ⁶	—	100% (10/10)
2	1x10 ⁶	L-9A	100% (10/10)
3	1x10 ⁶	L-9B	100% (10/10)
4	1x10 ⁶	D-9A	0% (0/10)*
5	1x10 ⁶	D-9B	0% (0/10)*

表 1 改変ペプチドの静脈内投与による MRSA 感染マウスでの防御効果 (静脈内へ菌接種 1 時間後にペプチドを尾静脈から静脈内投与)

* : p<0.001 (感染対照と比較)

☆活用面での留意点

今回、薬剤耐性病原菌を標的とした新しい抗菌物質の開発の可能性が示されたものの、臨床応用のためには、D 型の改変ペプチドの生体への影響や抗菌機序をさらに解析し、より抗菌活性が高く安全であると共に、より作出効率や作出コストのよい改変ペプチドの作出を目指していきたいと考えます。詳細については、動物衛生研究所情報広報課(電話 029-838-7708)までお問い合わせ下さい。

(動物衛生研究所 病態研究領域 山田 学)