

魚のヌルヌルから分離した 最強抗菌タンパク質



弘前大学
HIROSAKI UNIVERSITY

弘前大学大学院保健学研究科 准教授 葛西 宏介

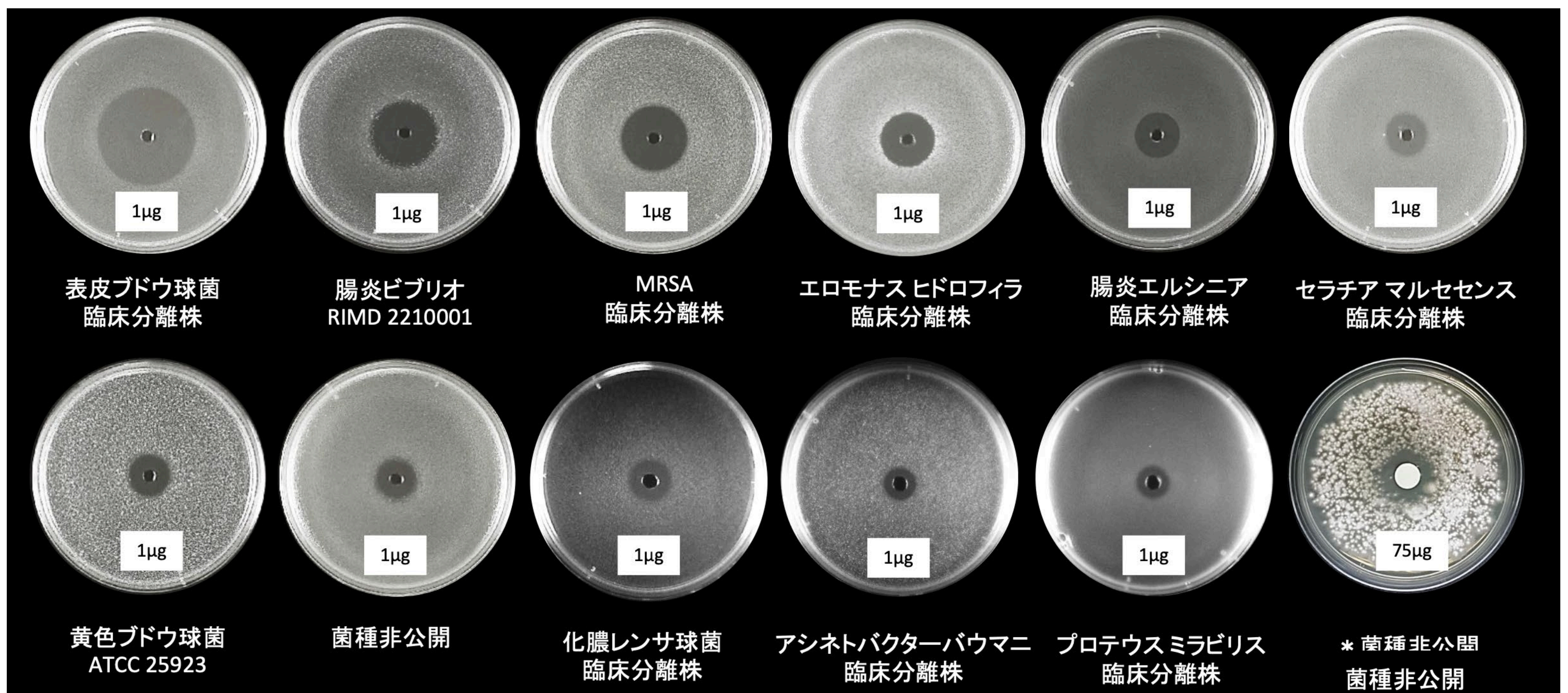
研究概要

カレイが体表に分泌する**抗菌タンパク質**を人工合成することに成功しています。人工合成したタンパク質は、天然物（粘液中）と同様に各種病原性細菌に対して**強力な抗菌作用**があります。細菌に抗菌効果のある濃度ではヒト細胞に対して細胞増殖抑制、細胞障害性、遺伝毒性がありません。



研究成果

- ✓ カレイの粘液から抗菌タンパク質を分離、遺伝子配列を特定
psLAAO1と命名 (FEBS J. 2010)
- ✓ 酵母で抗菌タンパク質を人工合成することに成功 (Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015)
- ✓ 各種病原性細菌（下図：1μgを穴に添加）に対する強力な抗菌作用を確認 (Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015)



- ✓ 菌体表面に結合してアミノ酸を基質に、**局所的に高濃度の過酸化水素**を産生して**菌膜を破壊**する細菌特異的な抗菌作用機序を解明 (JST A-Step 2014-2015, Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015)
- ✓ 他種LAAOとMICを比較し最強活性を報告 (Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015 Review)
- ✓ 金属を介した複合体形成と活性調節メカニズムを解明 (Appl. Microbiol. Biotechnol. 2020)



研究成果

- ✓ ヒト正常細胞に対する細胞毒性・遺伝毒性を解析 (JST A-Step 2019-2020)
細胞毒性試験濃度：0.078 - 1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ → 細胞毒性なし
遺伝毒性試験濃度：1 - 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ → 遺伝毒性なし
- ✓ 加速試験 (温度40 $^{\circ}\text{C}$, 湿度75%) で1年間の活性維持 (室温換算6年, JST A-Step Tryout 2021-2022)
- ✓ 酵母培養1Lあたり約2mgの抗菌タンパク質を人工合成することが可能 (JST A-Step 2019-2020)
- ✓ 細胞毒性を低減させる精製技術を確立 (特許申請, JST A-Step Tryout 2021-2022)
- ✓ 植物を用いた人工タンパク質合成法を確立 (育種中, みちのくGAPファンド 2024)

表 抗生物質に匹敵する強力な抗菌作用 (MIC : $\mu\text{g}/\text{mL}$)

最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	本物質	ペプチド系抗生物質			非ペプチド系抗生物質		
	psLAAO1	Polymyxin B	Teicoplanin	Vancomycin	Ampicillin	Doripenem	Ciprofloxacin
表皮ブドウ球菌	0.078	12.5	0.10 - 3.13	0.78	0.39	0.016	0.39
黄色ブドウ球菌	0.63	12.5 - 50	0.05 - 0.78	0.39 - 0.78	0.05	0.016	0.1 - 0.2
M R S A	0.31	-	0.10 - 0.78	0.78	125	-	>100
大腸菌	>80	3.13	-	>100	2.5 - 5	0.016	0.006 - 0.025
腸炎ビブリオ	0.16	-	-	-	-	-	0.03 - 0.121
腸炎エルシニア	1.25	-	-	-	-	0.063	-
文献・参考資料	<u>Kasai k. 2015</u>	*	*	*	*	*	*

* Yamaguchi et al. Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2006 Jpn. J. Antibiotics 60(6) 344-377 (2007),

本研究のターゲット

- ① バイオ医薬品：抗生物質を代替する抗菌薬 (ヒト・家畜・ペット)
- ② 機能性バイオ化粧品：抗菌効果のある化粧品 (アトピー・ニキビ)
- ③ その他：抗菌資材、農業資材、添加剤、コーティング剤、酵素試薬

今後の展開

既存抗生物質を代替し、ヒトや動物に対して安心・安全なバイオ医薬品・化粧品・抗菌資材への応用を目指しています (みちのくGAPファンド 2024 実施中)。生態系破壊や気候の変動に影響を受けない大量人工合成法の開発と更なる毒性低減 (JST A-Step Tryout 2021-2022)、金属を介した活性調節機序の解明 (科研費 基盤研究(C) 2021-2023) を進めています。

【問い合わせ先】

弘前大学 研究・イノベーション推進機構 産学官連携相談窓口
E-mail: ura@hirosaki-u.ac.jp / TEL: 0172-39-3176