

信頼の細菌印，小さくて大きなペプチド工場

益田 時光

われわれ人類は，争い事は避けるべき悲しいことと捉える情緒的な生き物であるが，生存競争というのは自然界では至極当然のことであり，細菌もまた，環境における争いの中で武器を持って己の命をかけて戦っている。バクテリオシンはリボソーム上で合成される細菌由来の抗菌性ペプチドであり，生存競争の場における重要な武器の一つである。我々の食生活にも深くつながっており，発酵食品中の乳酸菌などが生産するバクテリオシンは食品汚染菌の繁殖を抑え食品の保存性に大きく寄与している。バクテリオシンの中にもさまざまな種類があり，その中でもランチビオティックと呼ばれるグループはその構造中に翻訳後修飾による脱水アミノ酸やモノスルフィド結合を介したランチオニン環を有し，それらの修飾構造がpHや熱などへの安定性の高さをもたらしている¹⁾。ランチビオティックの代表として知られるナイシンは，食品保存料として日本をはじめ世界中で利用されている。

バクテリオシンなどの生理活性ペプチドは，食品保存や医薬の分野における応用が期待されているものの，ペプチド性ゆえに，プロテアーゼなどに対する安定性に難を残している。そこでランチビオティックの翻訳後修飾機構PTM (post-translational modification) を用いて既存の生理活性ペプチドの安定性の向上，さらに新たな生理活性ペプチドをデザインしていこうというランチビオティック工学が近年盛んに研究されている²⁾。翻訳後の前駆体に含まれるリーダーペプチドと呼ばれるN末端配列を認識部位として，ランチビオティックのPTMは脱水，環化そしてリーダーペプチドの切断へと進行してい

く(図1)。リーダーペプチドは菌体内での抗菌活性を抑制しており，特異的なプロテアーゼによる切断によって初めて活性型のランチビオティックとなる。たとえば，Durikらの研究グループは生理活性ペプチド，アンジオテンシン(1-7)にナイシンのリーダーペプチドを融合させ，ランチビオティック修飾機構によるランチオニン環の導入に成功している。この環化アンジオテンシン(1-7)は実際に心筋梗塞に対する効果がオリジナルよりも優れていることが証明され，その応用が期待されている³⁾。

細菌によるPTMはその他にも多く発見されており，PTMを含むリボソーム由来のペプチドのことをArnisonらはRiPPs (ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides) と定義している⁴⁾。バクテリオシンにおいて発見されているものだけでも，ランチビオティック修飾以外に，ペプチドのN末端とC末端の両端が結合した環状化構造や，水酸化アミノ酸またはD型アミノ酸付加などがあげられる。これらのRiPPs由来のPTMを用いる最大の利点は，その簡便性にあると言って良い。極論を言ってしまうと，宿主となる菌に必要な修飾酵素の遺伝子とそれに合わせたリーダー配列を組み合わせた構造遺伝子を導入し発現させることで，目的の新奇ペプチドが出来上がるということになる。例えるならば，設計図を渡すだけで依頼した製品をきっちり仕上げてくれる信頼できる工場といったところだろう。また，ゲノムシーケンス技術の発展に伴い，膨大な遺伝子情報に容易にアクセスできるようになった昨今，van HeelらはBAGEL (bacteriocin genome mining tool) と名づけられたゲノムマイニングツールを開発し，新たなバクテリオシン，またはそれに伴うPTM酵素と予想される遺伝子群を数多く発見しており，更なる可能性への扉が開いたと言える⁵⁾。

RiPPsの持つ新奇ペプチド創薬への可能性は大きい。そう遠くない未来，大腸菌印や乳酸菌印といった，「made in細菌」のペプチドがわれわれの健康や食生活を支えてくれることになるかも知れない。乞うご期待！！

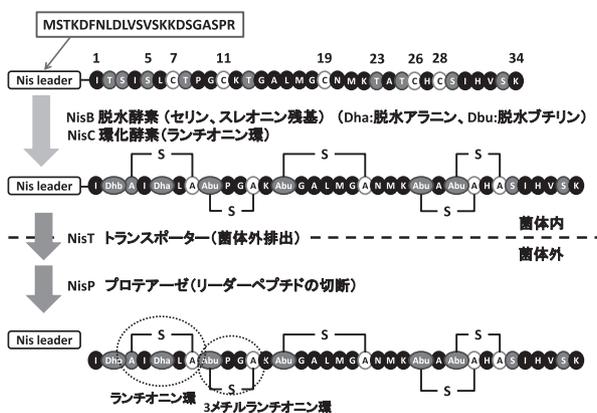


図1. ナイシンの翻訳後修飾機構

- 1) Willey, J. M. et al.: *Annu. Rev. Microbiol.*, **61**, 477 (2007).
- 2) Nagao, J. et al.: *Methods Mol. Biol.*, **705**, 225 (2011).
- 3) Durik, M. et al.: *Int. J. Hypertens.*, **2012**, 536426 (2012).
- 4) Arnison, P. G. et al.: *Nat. Prod. Rep.*, **30**, 108 (2013).
- 5) van Heel, A. J. et al.: *Nucleic Acids Res.*, **41**, W448 (2013).