

ショウジョウバエの睡眠誘引因子に由来する抗菌ペプチドを発見

睡眠を促すタンパク質 Nemuri から生じるペプチドが、薬剤耐性菌を含む幅広い微生物の増殖を阻止することを発見しました。このペプチドにより細菌内でリボソームの集まり方や動きが変化し、タンパク質合成が抑制されます。細菌内の「分子の集まり方」を狙う、新しい抗菌薬設計の可能性を示す成果です。

薬剤耐性菌が世界的な課題となる中、従来とは異なる仕組みで働く抗菌薬が求められています。本研究では、ショウジョウバエ由来の睡眠誘引因子 Nemuri から生じる複数の短いペプチドを同定し、これらが薬剤耐性菌を含む幅広い微生物の増殖を抑えることを発見しました。大腸菌や黄色ブドウ球菌では、同程度の濃度で増殖阻止に加え殺菌性も示しました。

これらのペプチド（Nemuri ペプチド）は、細菌膜に顕著な損傷を与えずに内部へ入り、RNA とリボソームが集まる領域に蓄積しました。さらに、RNA とリボソーム表面に多点的に結合して、リボソームが集まる領域の配置を変え、リボソームの動きを低下させるとともに、タンパク質合成が抑えられました。一方、昆虫・哺乳類培養細胞への毒性は低いことも分かりました。また、Nemuri ペプチドは、標的となるリボソームの特定の結合部位ではなく、リボソームの物理的な集合状態と動的活動を標的とする新たな抗菌作用様式を持っています。

本成果は基礎研究段階であり、今後は細菌感染動物モデルでの有効性、安全性、安定性、薬物動態、免疫原性および耐性化リスクなどを検証します。

研究代表者

筑波大学高等研究院（TIAR）国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

戸田 浩史 特任助教・主任研究員

北海道大学遺伝子病制御研究所

野田 展生 教授

研究の背景

抗菌薬が効きにくい薬剤耐性菌の拡大は、世界的な公衆衛生上の課題です。既存薬と同じ標的や結合部位を狙う薬では、標的の変異、薬剤排出、薬剤の分解・修飾などによって耐性が生じることがあります。そのため、従来とは異なる原理で細菌を抑える物質の探索が急がれています。

細菌がタンパク質を作る装置であるリボソーム^{注1)}は、多くの抗菌薬の標的となっています。従来のリボソーム標的薬の多くは、リボソーム上の限られた部位に結合して機能します。一方、細菌の内部では、RNAやタンパク質が空間的に偏って集まり、細胞機能を整理していることが分かってきました。しかし、リボソームの集団やその動的活動を、抗菌標的として利用できるかは未解明でした。

本研究グループはこれまでに、ショウジョウバエで同定された「Nemuri」^{注2)}が、感染などのストレス時に睡眠を促すと同時に抗菌作用を持つことを明らかにしています。Nemuriの末端には、RNAと結びつきやすいアルギニン(R)とグリシン(G)に富む領域があることから、今回、Nemuriが切断されて生じる短い抗菌ペプチド^{注3)}に注目し、その抗菌活性と作用機序を解析しました。

研究内容と成果

本研究では、NemuriのC末端側から生じる短鎖ペプチドC42およびC62をショウジョウバエから同定するとともに、切断によって生じる可能性があるC20を生成候補として合成し、これら3種類のペプチド(Nemuriペプチド)の抗菌活性を比較しました。いずれもアルギニンとグリシンに富み、大腸菌に対して、比較対象に用いた抗生物質アンピシリンと同程度の濃度領域(5~7 μM)で増殖を抑えました。

これらのNemuriペプチドはいずれも、グラム陰性菌、グラム陽性菌、抗酸菌、病原性酵母を含む多くの微生物に2~32 μM の濃度で増殖阻止活性を示しました。対象には、NDM-1産生大腸菌、多剤耐性緑膿菌、KPC-2産生肺炎桿菌、VISA(バンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌)、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)が含まれます。殺菌試験を行った大腸菌と黄色ブドウ球菌では、増殖阻止に近い濃度で殺菌性が確認されました。一方、C42とC20は試験したショウジョウバエおよび哺乳類の培養細胞で検出可能な毒性を示しませんでした。C62については最も高い濃度では一部の哺乳類細胞で軽度n生存率の低下がみられましたが、低毒性でした。

蛍光標識したC42を観察すると、C42は細菌の表面から内部へ移行し、RNAとリボソームに富む領域に蓄積しました。細胞膜への影響を調べる試験からは、顕著な膜損傷は検出されませんでした。さらに、C42の周囲に集まるタンパク質や、RNA・リボソームとの結合を調べる各種の生化学的分析から、C42はRNAやリボソーム表面の複数の箇所に結合し、その結合にはC42に含まれるアルギニンが重要であることが分かりました。

また、精製したリボソームにC42またはC62を加えると、リボソーム同士が集まった凝縮体が形成されました。生きた大腸菌でも、C42の作用により、リボソームが集まる領域がより狭い範囲に集中するようになりました。本研究では、これらを「リボソーム凝縮/凝縮様再編成」^{注4)}と呼んでいます。蛍光標識したリボソームの動きを測る蛍光回復実験では、ペプチド処理後に蛍光回復がほぼ見られなくなったことから、リボソームは物理的な動きを低下させたと考えられます。一方、ペプチド自身や一部の細胞質タンパク質は動きを保っており、細胞質全体が一様に固まったわけではありませんでした。

さらに、細菌内で新たに作られるタンパク質量の測定実験や、細胞から取り出した成分を使ってタンパク質を合成させる実験などにより、C42がタンパク質合成を抑えることを確認しました。また、アルギニンの役割を調べるため、C42中のアルギニンを、正の電荷を持たないアラニン、または同じく正の電荷を持つリジンに置き換えて比較しました。アラニンへの置換では、RNA・リボソームへの結合、凝縮形成、

タンパク質合成の抑制、抗菌活性が低下または消失しました。アルギニンのリジンへの置換でも、細胞内への移行と抗菌活性が低下しました。これらの結果は、正の電荷だけでなく、アルギニン固有の性質が作用に重要であることを示しています。

以上より、Nemuri 由来ペプチドは、比較した既存の転写・翻訳阻害剤とは異なる形でリボソームの動きを低下させ、リボソームの集合状態と動的活動を変える作用様式を持つことが分かりました。

本研究は、Nemuri 由来ペプチドにおいて、凝縮様再編成、リボソーム移動性の低下、翻訳抑制、抗菌活性がアルギニン依存的に連動することを示し、細菌内の特定部位だけでなく、分子集団の状態を抗菌標的にできる可能性を示しました（参考図）。

今後の展開

本成果は、動物に本来備わる宿主防御ペプチドが、細菌内のリボソーム集団の配置と物理的な動きの改変によりタンパク質合成を抑える、という新規の抗菌様式を見いだしたもので、特定の結合部位を狙う従来薬とは異なる設計指針として、新しい抗菌ペプチドや低分子化合物の探索につながると期待されます。

一方、本研究は細菌、精製系および培養細胞を中心とした基礎研究段階です。今後、医薬品候補へ進めるには、活性、選択性、体内での安定性、投与方法、薬物動態、免疫原性、安全性を最適化し、感染動物モデルでの有効性や耐性獲得リスクを検証する必要があります。

参考図

ハエの睡眠誘引因子 Nemuri から生み出される抗菌ペプチド

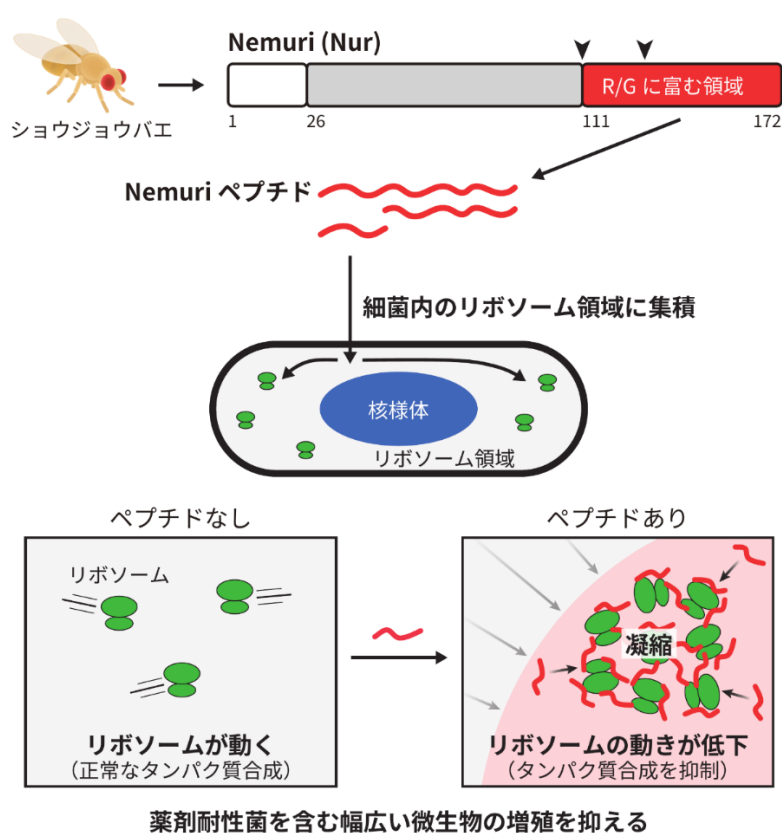


図 Nemuri 由来ペプチドで観察された分子メカニズムの概要

Nemuri 由来のアルギニン／グリシンに富む短鎖ペプチドは、顕著な細菌膜損傷を起こさず細菌内へ移行し、RNA やリボソーム表面の複数の箇所に結合する。これに伴い、リボソームの動的活性が失われ凝集し、タンパク質合成と細菌の増殖が抑えられる。

用語解説

注1) リボソーム

RNA とタンパク質からなる、細胞内のタンパク質合成装置。多くの抗菌薬の標的となる。

注2) Nemuri

ショウジョウバエで見つかった睡眠誘導タンパク質。感染などのストレス時に睡眠を促すとともに、抗菌作用を持つ。

注3) 抗菌ペプチド (AMP)

生物が作る比較的短いアミノ酸鎖で、細菌などの増殖を抑える分子。自然免疫の一部として働くものが多数知られている。

注4) リボソーム凝縮／凝縮様再編成

Nemuri ペプチドの作用で、精製したリボソームが集まって凝縮体を作る現象、および生きた細菌内でリボソームの動的活性が低下する現象。

研究資金

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ「細胞の動的・高次構造体」(研究課題「生体防御と睡眠：液－液相分離がつなぐ 2 つの高次機能」、JPMJPR22E8) ほか、同 さきがけ (JPMJPR22E5、JPMJPR21E1、JPMJPR20E5)、同 CREST (JPMJCR20E3)、日本学術振興会科研費 (JP24KJ0004、JP24K18076、JP24K09392、JP21H05129、JP21H05130、JP24H02302、JP22H00411、JP23K20044、JP24H00060、JP25H01320、JP25H01321、JP20H03291、JP21H05133、JP24K02059)、日本医療研究開発機構 (AMED)、ムーンショット型研究開発事業 (JP21zf0127005)、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、IIS スタートアップグラント、中外製薬科学財団 C-FINDs、かなえ医薬振興財団、稲盛財団、三菱財団、武田科学振興財団、公益財団法人 シオノギ感染症研究振興財団の支援を受けて実施されました。

掲載論文

【題 名】 Antimicrobial peptides derived from Nemuri induce ribosomal condensation to inhibit translation

(リボソーム凝縮を誘導して翻訳を阻害する Nemuri 由来抗菌ペプチド)

【著者名】 Suguru Nishinami[†], Moynul Hasan[†], Tatsuya Niwa, Tomohiro Inui, Takeshi Yokoyama, Hiroto Otsuki, Yuta Ogasawara, Hiroka Sugai, Yuta Otobe, Masato Machida, Mohammed Abdelaziz, Natsumi Ageta-Ishihara, Ryohei Sasaki, Yoshimasa Ishizaki, Kenji Iwasaki, Yuko Fujioka, Tomokazu Ohishi, Shinji Kajimoto, Takakazu Nakabayashi, Yoshikazu Tanaka, Hikari Yoshitane, Hiroyuki Kumeta, Amita Sehgal, Masayuki Igarashi, Nobuo N. Noda*, Hirofumi Toda*

[†] 共同筆頭著者、* 共同責任著者

【掲載誌】 *Nature Communications*

【掲載日】 2026 年 10 月 29 日

【DOI】 10.1038/s41467-026-78960-5

問合わせ先

【研究に関すること】

戸田 浩史（とだ ひろふみ）

筑波大学高等研究院（TIAR）国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）特任助教・主任研究員

TEL: 029-853-5643

E-mail: toda.hirofumi.gu@u.tsukuba.ac.jp

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004317>

【取材・報道に関すること】

筑波大学高等研究院（TIAR）国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）広報担当

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

北海道大学 社会共創部 広報課

TEL: 011-706-2610

E-mail: jp-press@general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404

E-mail: jstkoho@jst.go.jp

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代 美保（おきしろ みほ）

TEL: 03-3512-3524

E-mail: presto@jst.go.jp