

**【目的】**細菌感染は依然として人類の健康にとって重大なリスクであるが、近年抗生物質の開発ペースは低下してきており、迅速に抗生物質を開発する新たな手法の確立が望まれる。現在までに開発されてきた抗生物質のほとんどは低分子化合物であるが、低分子化合物の改良を化学的手法によって行おうとすれば、そのハイスループット性には限界がある。そこで、本研究では分子生物学的な手法によってハイスループットに改変可能なペプチドを用いることによって、新規抗生物質の獲得を試みる。ペプチドはリボソームによる翻訳系を用いることにより非常に大きなライブラリーの作製が可能であり、新たな医薬品開発のシードとして注目されている。しかし、実際にはランダムな配列を持つペプチドライブラリーを用いると機能を持つペプチドの割合が低く、機能性ペプチドのセレクションにはしばしば困難を伴う。そこで本研究では、細胞内で働くタンパク質の部分構造を元にペプチドライブラリーを作製することで、効率の良い抗菌ペプチド開発に挑んだ。

**【方法】**細菌の転写機構はリファンピシンなどの代表的な抗生物質の標的である。そこで本研究では、細菌の転写阻害タンパク質 gp39 の作用機構を模倣することで、効率的な抗菌ペプチド開発を目指した。そのため、gp39 の部分構造を元にしたペプチドライブラリーを mRNA ディスプレイ法を用いて作製し、細菌の転写開始因子 ( $\sigma$  因子) に強固に結合するペプチドのスクリーニングを行った。

**【結果】**gp39 の部分構造を元にしたペプチドライブラリーから  $\sigma$  因子に結合するペプチド ( $K_D$  20 nM 程度) を効率よくスクリーニングすることができた。今後スクリーニングされたペプチドによる細菌の転写・増殖阻害実験を行っていく予定である。

## 細菌の転写阻害因子を模倣した抗菌ペプチドの開発

