



2024年9月3日

報道関係者 各位

**世界初！大腸菌における翻訳停滞解消因子を介した抗生物質耐性機構の発見
～抗生物質による攻撃に対し、細菌は何を使って生き延びるのか～**

群馬大学大学院理工学府 分子科学部門 行木信一准教授の研究グループは、大腸菌常在株 SE15を用いて翻訳停滞解消因子を介した抗生物質耐性機構を世界で初めて発見しました。

抗菌薬は、細菌の増殖を抑制し、致死的作用をもたらすことで、細菌の感染によって引き起こされる感染症の治療を助ける薬です。抗菌薬のうち微生物からつくられたものを抗生物質と呼び、抗生物質の多くのターゲットは、翻訳過程の中心となるリボソームです。しかし、抗生物質がリボソームに結合して翻訳を停滞させてしまった状態を細菌がどのように解消し生き延びるのか、その詳細な機構は不明でした。行木信一准教授の研究グループは、抗生物質の種類によって異なる翻訳停滞状態の解消に、それに対応した翻訳停滞解消因子が必須なことを明らかにしました。この結果は、大腸菌が抗生物質存在下でどのようにして生き延びるのか、その手段の一端を明らかにしたことになります。そして、この発見によりなぜ細菌によって翻訳停滞解消因子の種類の組み合わせが異なるのか、また、細菌によって特定の抗生物質への耐性が高いのかについて説明することができます。

さらに、対象とした大腸菌の株の中には、腸管出血性大腸菌のような強い病原性を有する株が存在します。本研究は、その効果的な抗菌剤開発のための新たな研究アプローチを提供するものと考えています。

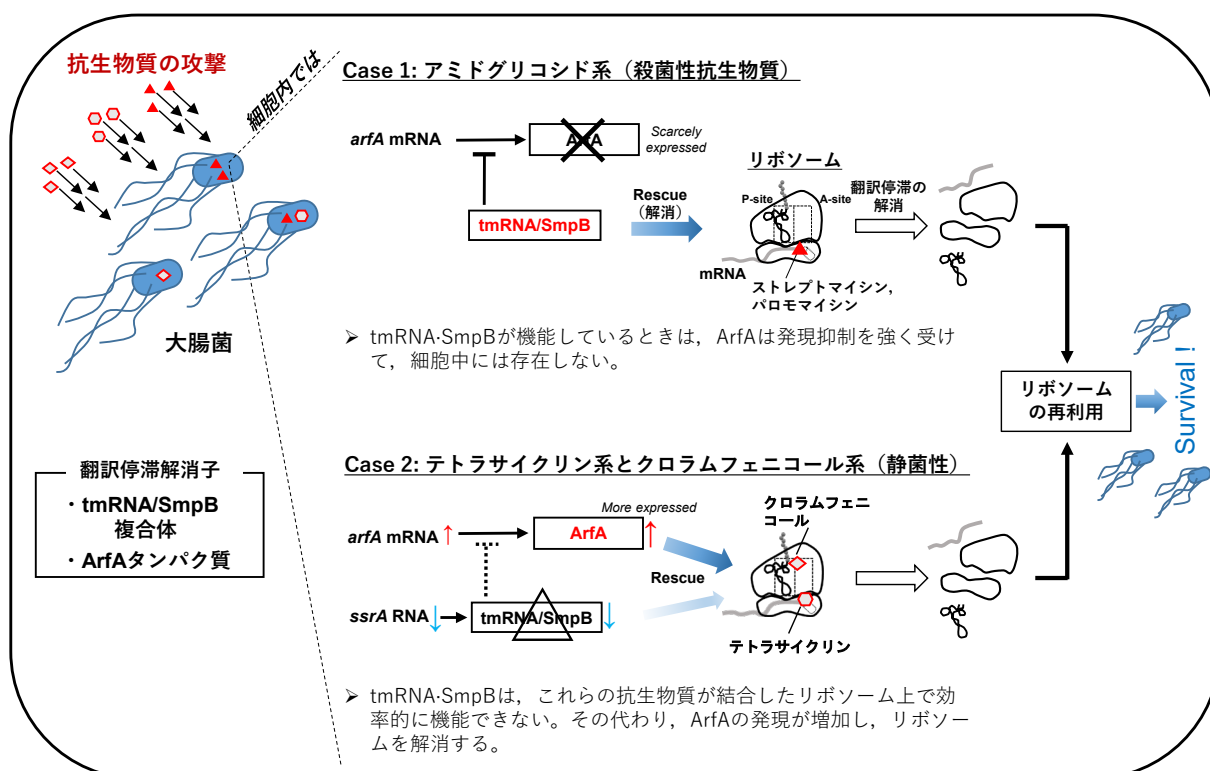
本研究の主な実験は、本学大学院理工学府博士前期課程（修士課程）行木研究室 三上真優氏（当時）、清水秀彦氏（現：大学院理工学府博士前期課程（修士課程）2年）、岩間紀香氏（現：同課程2年）、矢島美帆乃氏（当時）らによって行われました。また、本研究は、武蔵野大学薬学部 桑迫香奈子講師、久留米大学医学部 小椋義俊教授、および弘前大学農学生命科学部 姫野俵太教授・栗田大輔准教授との共同研究です。

本研究の成果は、2024年9月2日19時（日本時間）にネイチャー・パートナー・ジャーナルである専門誌「npj Antimicrobials and Resistance」に掲載されました。

1. 本件のポイント

- 抗生物質（抗菌剤）の多くはリボソームに結合し、さまざまな作用機序で翻訳過程を阻害しているが、その詳細な解消機構は不明であった。
- 大腸菌では、複数の翻訳停滞解消因子（tmRNA/SmpB複合体 vs ArfAタンパク質）を使い分けて、その解消を行っている。
- つまり、tmRNA/SmpB複合体は、アミドグリコシド系抗生物質（殺菌性抗生物質）による翻訳停滞、一方、ArfAタンパク質は、テトラサイクリン系およびクロラムフェニコール系（静菌性）による翻訳停滞をそれぞれ解消している。
- 翻訳停滞解消因子tmRNA/SmpB複合体は、アミドグリコシド系の抗生物質に起因する活性酸素種（ROS）の発生を、その翻訳停滞解消機構に組み込まれているタンパク質分解経路を利用して抑制している。
- テトラサイクリン系およびクロラムフェニコール系を添加すると、arfA遺伝子のmRNAの発現量が増加する。

2. グラフィカル抄録（Graphical abstract）



3. 概要

大腸菌には、①tmRNA/SmpB複合体（細菌に普遍的に存在）、②ArfAタンパク質（tmRNA/SmpBの代替因子）、③ArfB（YaeJ）タンパク質の3つの翻訳停滞解消因子があります。本研究では、大腸菌常在株SE15の3つの解消因子のそれぞれの欠損株を作製し、リボソームを標的とするさまざまな抗生物質に対する感受性を調べました。その結果、アミノグリコシド系抗生物質存在下（例えば、ストレプトマイシン、パロモマイシンなど）では、ssrA欠損株（ssrA、tmRNA遺伝子）のみが大きく増殖を低下させました。さらに、ssrA欠損株では、細胞内で活性酸素種（ROS）の著しい増加が観察されました。一方、ssrA欠損株の増殖低下は、プラスミドで発現させたarfAやarfBでは補完できず、さらにタンパク質分解耐性タグ配列をもつssrA^{AA to DD}変異遺伝子でも補完できませんでした。これらの結果は、アミノグリコシド存在下での増殖において、tmRNA/SmpBを介したタンパク質分解機構の重要性を示しています。一方、テトラサイクリン系（テトラサイクリン、ドキシサイクリンなど）やアンフェニコール系（クロラムフェニコール、フロルフェニコールなど）存在下では、tmRNA/SmpBが存在するにもかかわらず、arfA欠損株の増殖を低下させました。さらに定量的RT-PCR法によって、テトラサイクリン系とアンフェニコール系の添加により、arfA遺伝子の転写のみが誘導されていました。以上のことから、大腸菌ではリボソームを標的とする抗生物質の種類に依存して、翻訳停滞解消因子tmRNA/SmpBおよびArfAの使い分けがされていることが明らかとなりました。これは、翻訳停滞解消因子を複数利用することで、大腸菌の抗生物質の耐性範囲を広げていると考えられます。最近、大腸菌以外の細菌でBrfAやArfTなど異なる解消因子が発見されています。今後、細菌種ごとの翻訳停滞解消因子と抗生物質の関係を調べることで、細菌ごとにどの抗生物質が効きやすいのか予測できる可能性があり、また、解消因子の機能抑制を目的とした新たな作用機序による抗菌剤の開発につながることが期待されます。

【論文情報】

題 名 : Stalled ribosome rescue factors exert different roles depending on types of antibiotics in *Escherichia coli*

著者名 : Mayu Mikami, Hidehiko Shimizu, Norika Iwama, Mihono Yajima, Kanako Kuwasako, Yoshitoshi Ogura, Hyouta Himeno, Daisuke Kurita and Nobukazu Nameki

雑誌名 : npj Antimicrobials and Resistance

掲載日 : 2024年9月2日19時（日本時間）

DOI : doi.org/10.1038/s44259-024-00039-2

<https://www.nature.com/articles/s44259-024-00039-2>

【問合せ先】

＜研究内容について＞

群馬大学大学院理工学府分子科学部門 准教授 行木 信一（ナメキ ノブカズ）

E-MAIL : nameki@gunma-u.ac.jp

URL : <https://molbio.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/>

＜取材について＞

理工学部庶務係広報担当

TEL : 0277-30-1014

E-MAIL : rikou-pr@ml.gunma-u.ac.jp