

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-63400
(P2000-63400A)

(43) 公開日 平成12年2月29日 (2000.2.29)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード*(参考)
C 0 7 K 14/435	Z N A	C 0 7 K 14/435	Z N A 4 B 0 2 1
A 0 1 N 63/00		A 0 1 N 63/00	A 4 B 0 2 4
A 2 3 L 3/3526	5 0 1	A 2 3 L 3/3526	5 0 1 4 H 0 1 1
// C 1 2 N 15/09	Z N A	C 1 2 N 15/00	Z N A A 4 H 0 4 5

審査請求 有 請求項の数7 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-239435	(71) 出願人	391030284 農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所長 茨城県つくば市大わし1-2
(22) 出願日	平成10年8月12日 (1998.8.12)	(72) 発明者	山川 稔 茨城県つくば市並木3-7-1-627-1
		(72) 発明者	石橋 純 茨城県つくば市松代5-16-522-405
		(72) 発明者	坂中 寿子 茨城県牛久市中央4-17-11 テラスエト ワール A-1
		(74) 代理人	100103805 弁理士 白崎 真二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌ペプチド及びこれを有効成分とする抗菌剤

(57) 【要約】

【課題】 安全性に優れると共に、優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、かつ、分子量が小さく、これを投与した場合に、体内の免疫システムの作用の影響が少ない抗菌ペプチド、及び、この抗菌ペプチドを有効成分とする抗菌剤を提供すること。

【解決手段】 下記式 (I)



(式中、Xは1個のアミノ酸残基又は2個以上のアミノ酸残基がペプチド結合してなるペプチドであり、Arg-NH₂は、このArgのカルボキシル基がアミド化していることを示す)で表される、抗菌ペプチドを提供することにより、上記の課題を解決し得ることを見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (I)

X-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂ (I)

(式中、Xは1個のアミノ酸残基又は2個以上のアミノ酸残基がペプチド結合してなるペプチドであり、Arg-NH₂は、このArgのカルボキシル基がアミド化していることを示す)で表される、抗菌ペプチド。

【請求項 2】 Xにおけるアミノ酸残基の個数が3個又は4個である、請求項 1記載の抗菌ペプチド。

【請求項 3】 Xにおけるアミノ酸残基の個数が4個である、請求項 1記載の抗菌ペプチド。

【請求項 4】 Xが、Ala-Xaa¹-Xaa²-Leu (Xaa¹及びXaa²は、同一でも異なってもよい酸性アミノ酸以外のアミノ酸残基である)である、請求項 3記載の抗菌ペプチド。

【請求項 5】 Xが、Ala-Leu-Arg-Leu、Ala-Leu-Leu-Leu、Ala-Trp-Leu-Leu、Ala-Leu-Tyr-Leu及びAla-Leu-Trp-Leuからなる群から選ばれる、いずれかのアミノ酸配列のペプチドである、請求項 3記載の抗菌ペプチド。

【請求項 6】 請求項 1乃至5のいずれかの請求項記載の抗菌ペプチドを有効成分とする抗菌剤。

【請求項 7】 抗菌剤が可食性抗菌剤である、請求項 6記載の抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗菌性ペプチド乃至抗菌性物質を有効成分とする抗菌剤に関する技術分野の発明である。

【0002】

【従来の技術】「清潔で快適な生活を送りたい」という、生活者の清潔・快適志向は、最近の病原性大腸菌O-157等の影響により、さらに拡大しつつある。その一方で、MRSA等の薬剤耐性菌が、抗生物質の大量使用等により発生し、今後の動向が危惧されている。

【0003】現在までに、抗生物質を含め、様々な抗菌剤が提供されており、医療用のみならず、様々な「抗菌グッズ」において用いられている。これらの抗菌剤開発の流れの一つとして、「抗菌ペプチド」が着目されきている。この抗菌ペプチドは、哺乳動物等の精液や血清中に存在し、幅広い抗菌スペクトルを有するペプチドであり、安全性が高く、かつ、その使用によっても薬剤耐性菌が出現しにくいことが想定される等の点から、現在、最も着目されている抗菌成分の一つである。

【0004】そして、このような抗菌ペプチドの一種として、昆虫の体液に由来する抗菌ペプチドの存在が知られている。すなわち、昆虫に、細菌や異種の血球を接種したり、昆虫の体表に、傷をつける等の刺激を与えると、これらの昆虫の体液中に、様々な抗菌ペプチドが誘導されることが知られている。

【0005】例えば、ゴミムシダマシ科の一種 (Zophobas atratus) 幼虫体液中に誘導される活性ペプチドとして、抗菌活性をもつペプチド (J. Biol. Chem. 266巻、2455-24525頁、1991年) などが同定されている。また、コレオプテリシン (Coleopterisin) と命名された抗菌ペプチドも、その理化学的性質が明らかにされている。さらに、鱗翅目の一種 (Hyalophora cecropia) の幼虫体液から得られ、セクロピングループに属する抗菌ペプチドが、その理化学的性質と共に、知られている。これらの昆虫における抗菌ペプチドは、幅広い抗菌スペクトルを有することからも、抗体産性能をもたない昆虫の生体防御にとって重要な関わりがあるものと考えられている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記の抗菌ペプチドに関する問題点の一つとして、「免疫原性」が挙げられる。すなわち、上記の抗菌ペプチドは、いずれもその分子量が小さくないために、これを抗菌剤として血中に投与した場合に、体内の免疫システムに捕獲されてしまうために、その抗菌作用が早期に失われてしまう傾向が強い。

【0007】また、抗菌スペクトルが比較的広いといっても、ある程度の偏りがあることは否めず、グラム陽性細菌とグラム陰性細菌の双方に対して、十分に広く有効な抗菌ペプチドが提供されているとはいいがたい。さらに、昆虫における抗菌ペプチドに関しては、これを哺乳動物に適用すると、何らかの細胞毒性を伴う可能性を全く否定することはできない。

【0008】そこで、本発明が解決すべき課題は、上記の問題点を克服した、抗菌ペプチドを用いた抗菌手段を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者は、この課題を解決するために、上述の昆虫由来の抗菌ペプチドとして、コガネムシ科、ゴミダマシムシ科等の鞘翅目に属する昆虫、特にコガネムシ科のコカブトムシの一種であるタイワンカブトムシ (Oryctes rhinoceros) における抗菌ペプチドの構造と機能に着目し、鋭意検討を重ねた。

【0010】すなわち、傷害等の刺激を与えることにより、体液中に抗菌ペプチドを生ずることが知られているタイワンカブトムシの幼虫の遺伝子から、タイワンカブトムシの幼虫における抗菌ペプチドをコードする遺伝子 (以下、天然型抗菌ペプチド遺伝子という) の塩基配列を決定した。ここで決定した抗菌ペプチド遺伝子の塩基配列から、タイワンカブトムシに由来する抗菌ペプチド (以下、特に断わらない限り、天然型抗菌ペプチドという) のアミノ酸配列を推定し、このアミノ酸配列についての情報を基にして、新たな抗菌ペプチドの創製を目指した。

【0011】(1)天然型抗菌ペプチド遺伝子の塩基配

列の決定について

天然型抗菌ペプチド遺伝子の塩基配列の決定は、通常公知の遺伝子の塩基配列の決定法に従って行った。

【0012】つまり、①台湾カブトムシの幼虫から天然型抗菌ペプチドを抽出・精製し、この天然型抗菌ペプチドのN末端のアミノ酸配列を決定し、さらにすでにそのアミノ酸配列が公知である、台湾カブトムシ以外の他の昆虫に由来する抗菌ペプチドのC末端のアミノ酸配列を基にして、これらのN末端とC末端のアミノ酸配列をコードし得るヌクレオチド鎖を調製し、

②これらのヌクレオチド鎖を遺伝子増幅用のプライマーとして、台湾カブトムシの遺伝子における抗菌ペプチドをコードしていると考えられる部分の遺伝子増幅操作(PCR法)を行い、

③得られた遺伝子の増幅産物における塩基配列を決定した。

【0013】上記①の操作において、天然型抗菌ペプチドのN末端を決定するために行う、台湾カブトムシの幼虫からの天然型抗菌ペプチドの分離・精製は以下のようにして行った。

【0014】すなわち、10匹の台湾カブトムシの三令幼虫を、氷上に数分間置いて、その動きを鈍くしてから、皮下針を貫通させて、傷害を与えた。次いで、この傷害を与えた台湾カブトムシの幼虫を、腐葉土の入った25に保った容器中で、24~48時間飼育した。その後、幼虫の脚部を切断し、腹部を押さえてしぼり出しを行うことで、氷上のチューブ中に、傷害を与えた台湾カブトムシの幼虫の体液滴を採取した。

【0015】その結果、一匹の台湾カブトムシの幼虫当たり、約1.5mLの体液が得られた。このようにして、得られた体液を、遠心分離(39000×g)に50分間付して、血球成分を除き、得られた上清を-20で保存した。次いで、この上清15mLを、溶媒A(20%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸)で平衡化しておいた、Sep-Pak C18カートリッジ(Waters Associates社製)にアプライし、溶媒Aでカラムを洗浄後、30%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸で、抗菌活性物質(活性画分)を溶出させた。

【0016】この活性画分から、アセトニトリルを除去するために凍結乾燥を行い、得られた乾燥粉末を、0.05%トリフルオロ酢酸に溶解し、0.05%ヘプタフルオロ酢酸(HFBA)で平衡化した、Resource RPCカラム(Pharmacia社製、1mL)にアプライした。

【0017】0.05%HFBAでカラムを洗浄後、0%20%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸(1.25分間)、同溶液20%40%(10分間)及び40%100%(1.25分間)の条件で、

残基15個の配列(配列番号1)：

グラジエント溶出を行った。

【0018】その結果、アセトニトリル38~40%画分に、抗菌活性が認められた。ここで、抗菌活性は、次の手法で確かめた。すなわち、ブイオン培地：0.99mL〔牛肉エキス：1g(Difco社製)、Bacto-ペプトン：2g(Difco社製)、NaCl：1gを200mLの水に溶かす〕に細菌懸濁液：10μL〔黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)をブイオン培地に一晩培養したもの〕を加え、対数増殖期まで培養する。その培養液：200μLをブイオン寒天培地(ブイオン培地に寒天を1.5重量%加えたもの)に加えてシャーレに注いで固める。その後、固めたブイオン寒天培地にゲルパンチャー(Pharmacia社製)で直径2mmの穴をあける。その穴に5μLの水に溶解したアセトニトリル38~40%画分(試料)を注入し、37で一晩培養した。そして生じた阻止円の形成を観察した。以下、同様である。

【0019】この活性画分から、アセトニトリルを除去するために、再び凍結乾燥を行い、得られた乾燥粉末を、上記の溶媒Aに溶解し、μRPC C2/C18 PC3.2/3カラム(Pharmacia社製、3.2×30mm)にアプライした。次いで、溶媒Aでカラムを洗浄後、20%40%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸(40分間)という緩やかなグラジエント条件で溶出を行った。その結果、アセトニトリル23~24%画分に、抗菌活性が認められた。

【0020】このようにして得られた天然型抗菌ペプチド画分を、上記の溶媒Aで平衡化しておいた逆相カラム(2.1×100mm、Pharmacia社製μRPC C2/C18 SC2.1/10)にアプライした。

【0021】この逆相カラムをファルマシア社製SMARTシステムに連結させて、溶媒Aでカラムを洗浄後、緩やかなグラジエント条件〔0%20%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸(5分間)、20%40%(40分間)及び40%100%(5分間)〕で溶出を行った。

【0022】200μLずつ分画し、アセトニトリルを除去するために、凍結乾燥を行ない、各々の画分について抗菌活性を測定した。その結果、抗菌活性は、第1図に示すように、蛋白のピークに一致する単一のピークとして溶出した。

【0023】そして、この抗菌活性画分を、質量分析(MALDI-TOF-MS)した結果、単一の分子量4489(M+Na)⁺を示した(第2図)。

【0024】このようにして得られた天然型抗菌ペプチドと考えられる画分をエドマン分解して、天然型抗菌ペプチドのN末端に相当すると考えられる、PTH-アミノ酸

可能であるのではないかと考えた。

【0040】本発明者は、このような方針のもと、さらに検討を重ねた結果、C末端がアミド化している特定のアミノ酸配列をコア部分とするペプチドは、小分子であっても、グラム陽性菌と、グラム陰性菌の双方に対して優れた抗菌活性を有することを突き止め、本発明を完成した。

【0041】すなわち、本発明者は、下記式(I)



(式中、Xは1個のアミノ酸残基又は2個以上のアミノ酸残基がペプチド結合してなるペプチドであり、Arg-NH₂は、このArgのカルボキシル基がアミド化していることを示す)で表される、抗菌ペプチドを、本願において提供する。また、この抗菌ペプチドを有効成分とする抗菌剤、特に消化管摂取が可能な可食性抗菌剤を提供する。

【0042】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について説明する。本発明に係わる抗菌ペプチド(以下、本発明抗菌ペプチドという)は、上述のように、下記式

(I)



(式中、Xは1個のアミノ酸残基又は2個以上のアミノ酸残基がペプチド結合してなるペプチドであり、Arg-NH₂は、このArgのカルボキシル基がアミド化していることを示す)で表される、抗菌ペプチドである。なお、この抗菌ペプチドは、L型及びD型の光学異性体を含むものである。

【0043】本発明抗菌ペプチドの、「Ala-Ile-Arg-Lys-Arg」の部分、本発明抗菌ペプチドが抗菌活性を發揮するための必須の構成であり、この部分を除外した場合は、本発明抗菌ペプチドは、所望する抗菌活性を發揮することが困難である。

【0044】また、上記の定義のように、Arg-NH₂は、このArgのカルボキシル基がアミド化していることを示す。このアミド化の要件も、本発明抗菌ペプチドが所望する抗菌活性を十分に發揮するために必須の要素であり、仮に、上記の「Ala-Ile-Arg-Lys-Arg」を、そのC末端に有するペプチドであっても、所望する抗菌活性を發揮することは困難である。

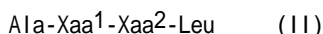
【0045】Xは、上記の定義のように、1個のアミノ酸残基又は2個以上のアミノ酸残基がペプチド結合してなるペプチドであり、このXの構成は、本発明抗菌ペプチドが、所望する抗菌活性を發揮し得る限り、特に限定されるものではない。

【0046】6この「抗菌活性」という要素に着目すると、Xにおけるアミノ酸残基数は3個以上であることが好ましく、特に3個又は4個であることが好ましく、さらに4個であることが極めて好ましい。このXにおけるアミノ酸残基数が2個以下であると、本発明抗菌タンパ

ク質の抗菌活性が低下する傾向が現れる。

【0047】このように、本発明で好適であるXにおけるアミノ酸残基数は、3個又は4個であり、特定機能を有するペプチドとしては極めて低分子である。かかる低分子のペプチドは、生体の免疫システムの作用を受けにくいので、上述した「免疫原性」という観点からも、本発明抗菌ペプチドは好適である。

【0048】さらに、Xのアミノ酸残基数が4個である場合には、Xの配列は、



(式中、Xaa¹及びXaa²は、同一でも異なってもよい、酸性アミノ酸以外のアミノ酸残基である)であることが、幅広く、かつ、優れた抗菌活性を發揮させ得るといふ点において好ましい。なお、上記のアミノ酸残基(Xaa¹及びXaa²)から除外される酸性アミノ酸のアミノ酸残基としては、アスパラギン酸残基又はグルタミン酸残基を例示することができる。

【0049】かかる式(II)の具体的組み合わせとしては、例えば、Ala-Leu-Arg-Leu、Ala-Leu-Leu-Leu、Ala-Trp-Leu-Leu、Ala-Leu-Tyr-Leu又はAla-Leu-Trp-Leu等を例示することができる。

【0050】本発明抗菌ペプチドは、通常公知のペプチド合成法等を用いて製造することができる。すなわち、固相合成法、液相合成法等の通常公知の方法を用いて、本発明抗菌ペプチドを合成することができる。市販のペプチド合成自動装置を用いて合成することも勿論可能である。

【0051】また、本発明抗菌ペプチドのC末端に位置するアルギニン(Arg)のカルボキシル基のアミド化も、通常公知のアミド化法を用いて行うことができる。すなわち、例えば、上記の固相合成法によるペプチド合成において用いる固相担体として、担体樹脂にアミノ基を導入した固相担体を選択すること等により、上記のArgのカルボキシル基をアミド化することができる。

【0052】このようにして、本発明抗菌ペプチドを製造することが可能である。本発明抗菌ペプチドは、短鎖の修飾ペプチドであり、その製造工程として、例えば、所望するペプチドをコードする遺伝子を製造して、これを適切な宿主において発現させることにより生産する等の、遺伝子工学的な手法を用いることなく、化学合成を全面的に用いることが可能である。このように、その製造方法が、相対的に極めて容易であるにもかかわらず(遺伝子工学的な手法により生産させることも勿論可能であり、かかる遺伝子工学的な手法による本発明抗菌ペプチドの製造について、本発明者は認識している)、本発明抗菌ペプチドは、グラム陽性菌とグラム陰性菌双方に対して広い範囲で抗菌活性を有するという、驚くべき特徴を有している。

【0053】本発明抗菌ペプチドは、これを有効成分として医薬用途に有用な医薬製剤にすることができる(以

下、本発明抗菌剤ともいう)。本発明抗菌剤は、本発明抗菌ペプチドと共に、適当な医薬製剤担体を配合して製剤組成物の形態に調製され得る。この製剤担体としては、製剤の具体的な形態に応じて、公知の製剤担体を適宜選択して用いることができる。かかる製剤担体としては、例えば、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、界面活性剤等の賦形剤や希釈剤等を例示することができる。

【0054】本発明抗菌剤の具体的な形態は、本発明の所期の効果である、抗菌作用を發揮し得る形態であれば特に限定されず、例えば、錠剤、粉末剤、顆粒剤、丸剤等の固形剤であってもよいが、液剤、懸濁剤、乳剤等の注射剤形態であってもよい。また、使用前に適当な担体の添加によって液状となし得る乾燥品とすることも可能である。

【0055】本発明抗菌剤による、本発明抗菌ペプチドの投与量は、本発明抗菌剤の具体的な剤形、対象となる疾患の種類、症状等を勘案して、適宜選択すべきものであり、特に限定されるべきものではない。

【0056】本発明抗菌ペプチドは、必須アミノ酸からなるので、経口摂取しても、ヒトに対する毒性は殆ど認められないと考えられる。従って、本発明抗菌ペプチドは、ヒト乃至動物用の食品や飼料等としても利用することが可能である。すなわち、本発明抗菌ペプチドは、食品や飼料添加物としての抗菌剤、すなわち、可食性抗菌剤としても有用である。

【0057】

【実施例】次に本発明を実施例に挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

第 1 表

抗菌ペプチド	黄色ブドウ球菌	M R S A	大腸菌	緑膿菌
抗菌ペプチド①	5	-	4	> 15
抗菌ペプチド②	4	40	6	4
抗菌ペプチド③	3	25	5	4
抗菌ペプチド④	2	30	4	4
抗菌ペプチド⑤	4	40	10	10

(表中、MICの単位は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である)

【0066】この結果より、本発明抗菌ペプチドは、優れた抗菌活性を有し、かつ、広い抗菌スペクトルを有することが明らかになった。

【0067】試験例(安全性試験)

上記の本発明抗菌ペプチド①~⑤について、マウスに対する腹腔内注射毒性のLD₅₀値を求めた。その結果、これらの抗菌ペプチドのLD₅₀は、150mg/Kgより大きく、本発明抗菌ペプチドの温血動物に対する毒性は極めて低いことが明らかになった。

【0068】製剤例

【0058】本発明抗菌ペプチドの製造

本実施例において用いた、下記の本発明抗菌ペプチド①~⑤は、市販のペプチド合成機、具体的には、"Peptide Synthesizer 9050 plus"(PerSeptive Biosystems 製)を用いて製造した。また、C末端をアミド化するために、固相担体として、"Fmoc-PAL-Polyethylen(PEG-PS)樹脂"を用いた(このアミド化のために用いたアミノ酸は、Fmoc-L-アミノ酸である)。

【0059】本発明抗菌ペプチド①: Ala-Leu-Arg-Leu-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂
(配列番号3)

【0060】本発明抗菌ペプチド②: Ala-Leu-Leu-Leu-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂
(配列番号4)

【0061】本発明抗菌ペプチド③: Ala-Trp-Leu-Leu-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂
(配列番号5)

【0062】本発明抗菌ペプチド④: Ala-Leu-Tyr-Leu-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂
(配列番号6)

【0063】本発明抗菌ペプチド⑤: Ala-Leu-Trp-Leu-Ala-Ile-Arg-Lys-Arg-NH₂
(配列番号7)

【0064】試験例(有効性試験)

上記の本発明抗菌ペプチド①~⑤の各々について、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、大腸菌及び緑膿菌に対して、最小阻止濃度(MIC)を求めた。その結果を、第1表に示す。

【0065】

以下、本発明抗菌剤の製剤例を記載する。

(1)注射剤

本発明抗菌ペプチド①~⑤を、それぞれ100mg秤量して、生理食塩水100mLに溶解し、得られた溶液を無菌的に2.5ml容のアンブルに充填、封入し、注射液製剤とした。

【0069】(2)顆粒剤

本発明抗菌ペプチド①~⑤を、それぞれ500mg秤量して、結晶セルロース50mg及び乳糖450mgからなる混合物に、エタノールと水の混液1mLを加え練合した。この練

合物を常法に従って造粒して、顆粒剤とした。

【0070】

【発明の効果】本発明により、安全性に優れると共に、優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、かつ、分子量が小さく、これを投与した場合に、体内の免疫シス

配列番号：1

配列の長さ：15

配列の型：アミノ酸

トポロジー：不明

配列の種類：ペプチド

フラグメント型：N末端フラグメント

起源：タイワンカブトムシ (*Oryctes rhinoceros*)

配列

Leu Thr Cys Asp Leu Leu Ser Phe Glu Ala Lys Gly Phe Ala Ala 15

【0072】

配列番号：2

配列の長さ：316

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Complementary DNA (cDNA)

配列

TGACTCATAC AACAAATCGC AGAGCTTACG ACAAG ATG TCG AGG TTT ATC GTA	53
Met Ser Arg Phe Ile Val	6
TTT GCT TTC ATC GTA GCC ATG TGC ATT GCA CAC AGT TTA GCT GCG CCA	101
Phe Ala Phe Ile Val Ala Met Cys Ile Ala His Ser Leu Ala Ala Pro	22
GCA CCA GAA GCG CTT GAA GCT AGC GTC ATA AGA CAA AAG AGA CTG ACG	149
Ala Pro Glu Ala Leu Glu Ala Ser Val Ile Arg Gln Lys Arg Leu Thr	38
TGC GAT CTT CTG AGT TTC GAA GCT AAG GGT TTT GCT GCC AAT CAC AGC	197
Cys Asp Leu Leu Ser Phe Glu Ala Lys Gly Phe Ala Ala Asn His Ser	54
CTG TGC GCT GCT CAT TGC CTA GCT ATT GGA CGC AAA GGT GGT GCT TGT	245
Leu Cys Ala Ala His Cys Leu Ala Ile Gly Arg Lys Gly Gly Ala Cys	70
CAA AAT GGG GTT TGT GTG TGC AGA AGA TAG ATCTGTTATA GTTTTTTTTT	295
Gln Asn Gly Val Cys Val Cys Arg Arg	79
AATAGATCAT TTTTTTATT T	316

【0073】配列番号：3

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Leu Arg Leu Ala Ile Arg Lys Arg

【0074】配列番号：4

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Leu Leu Leu Ala Ile Arg Lys Arg

【0075】配列番号：5

テムの作用の影響が少ない抗菌ペプチド、及び、この抗菌ペプチドを有効成分とする抗菌剤が提供される。

【0071】

【配列表】

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Trp Leu Leu Ala Ile Arg Lys Arg

【0076】配列番号：6

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Leu Tyr Leu Ala Ile Arg Lys Arg

【0077】配列番号：7

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸
トポロジー：直鎖状
配列の種類：ペプチド
配列

Ala Leu Trp Leu Ala Ile Arg Lys Arg

【図面の簡単な説明】

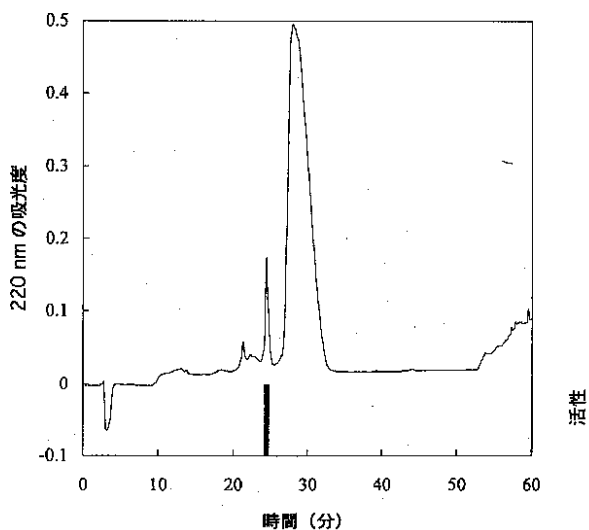
【図1】図1は、天然型抗菌ペプチドの逆相カラムクロ

マトグラフィー（SMARTシステム）による最終精製プロファイルと黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性作用を示す図である。

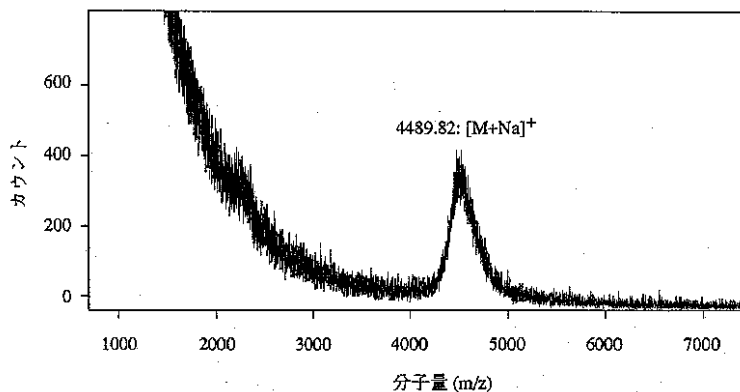
【図2】図2は、MALDI-TOF-MSによる、天然型抗菌ペプチドの質量分析を示す図である。

【図3】図3は、黄色ブドウ球菌増殖に及ぼす天然型抗菌ペプチドの濃度を示す図である。

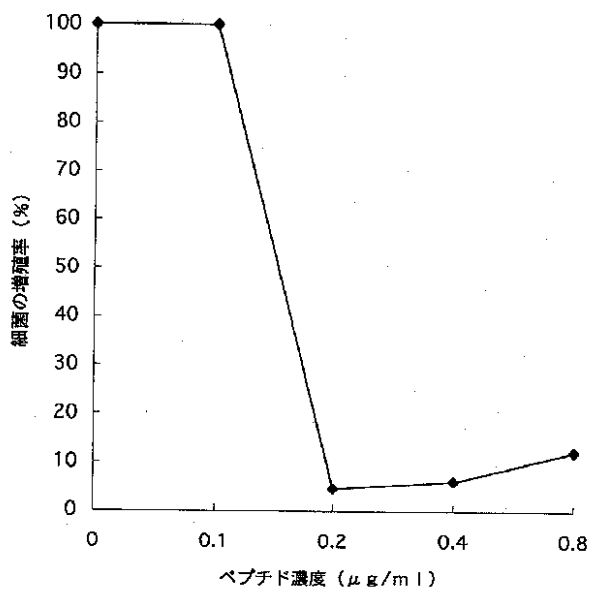
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

- F ターム(参考) 4B021 LA44 LW10 MK28
- 4B024 AA01 AA03 AA05 BA38 CA04
- DA06 EA04 HA01
- 4H011 AA02
- 4H045 AA10 AA20 AA30 BA15 CA51
- EA01 EA06 EA29 FA30 FA31
- FA34