

様 式 C - 7 - 1

令和元年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	1 4 6 0 3
研究 代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	准教授		
	氏名	安原 主馬		

1．研究種目名

基盤研究(B)(一般)

2．課題番号

18H03533

3．研究課題名

薬剤耐性を誘導しない膜活性抗菌剤のデザイン

4．研究期間

平成30年度～令和3年度

5．領域番号・区分

-

6．研究実績の概要

本研究では、細菌の細胞膜を選択的に認識し、膜構造を破壊することで作用する新しい膜活性抗菌剤の開発を行うことを目的とする。多くの生物は、細菌の細胞膜を攻撃することで作用する抗菌性ペプチドを先天的に有しており、多様な細菌に有効かつ薬剤耐性を誘導しないことが知られている。本研究では、抗菌ペプチドの構造をヒントに、よりシンプルな分子骨格を用いた抗菌剤のミニマル・デザインを行うことで、膜活性抗菌剤に求められる本質的な設計指針を明らかにする。抗菌剤の分子ライブラリを構築し、生物活性(抗菌・毒性)および作用機構の評価にもとづいた構造最適化を行うことで、薬剤耐性を誘導しない次世代型の抗菌性分子を実現する。本年度は、前年度に合成を行った大環状分子を骨格とした抗菌剤ライブラリの生物活性評価およびスクリーニングを行った。具体的には、大腸菌(E. coli ATCC25922)および黄色ブドウ球菌(S. aureus ATCC25923)を対象として最小発育阻害濃度(MIC)の測定を行った。また、すぐれた抗菌活性を示した化合物を対象として、大腸菌を対象とした薬剤耐性の獲得試験を行い、期待したとおり複数回の繰り返し培養においても薬剤耐性を示さないことを明らかにした。また、毒性試験として赤血球および培養細胞(HeLa)を対象とした毒性試験を実施した。これら生物活性試験の結果より、高抗菌活性かつ低毒性を示す抗菌剤の分子構造における特徴を明らかにした。加えて、モデル膜としてリン脂質によって形成したリポソームもしくは平面二分子膜を用いて、作用機構に関する検討についても開始した。その結果、細菌類に対する抗菌活性と脂質膜の破壊活性には良い相関が見られ、当初の期待通り細胞膜を作用対象とした抗菌剤の設計指針が明確になった。

7．キーワード

抗菌剤 脂質膜 両親媒性分子 大環状分子 ペプチドミメティクス

8．現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由
当初予定通り、抗菌剤のライブラリ評価が完了し、最適化に向けた分子設計指針が明らかになった。また、モデル系を用いたメカニズム解析も基礎的知見が得られている。

2 版

9. 今後の研究の推進方策

今後の研究計画に大きな変更は無く、次年度は、より抗菌活性と生体毒性のバランスを最適化した分子の設計と合成に取り組む。また、モデル膜を利用したメカニズム解析にも重点を置いて研究を進める。

10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著論文 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kammerer Claire, Erbland Guillaume, Gisbert Yohan, Nishino Toshio, Yasuhara Kazuma, Rapenne Gwenael	4. 巻 48
2. 論文標題 Biomimetic and Technomimetic Single Molecular Machines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 299 ~ 308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.181019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Parui Partha Pratim, Sarakar Yeasmin, Majumder Rini, Das Sanju, Yang Hongxu, Yasuhara Kazuma, Hirota Shun	4. 巻 10
2. 論文標題 Determination of proton concentration at cardiolipin-containing membrane interfaces and its relation with the peroxidase activity of cytochrome c	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 9140 ~ 9151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C9SC02993A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yang Hongxu, Yamanaka Masaru, Nagao Satoshi, Yasuhara Kazuma, Shibata Naoki, Higuchi Yoshiki, Hirota Shun	4. 巻 1867
2. 論文標題 Protein surface charge effect on 3D domain swapping in cells for c-type cytochromes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 140265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbapap.2019.140265	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件／うち国際学会 2件）

1．発表者名 安原主馬
2．発表標題 生き物にまなぶ新材料-バイオミメティクスとナノマテリアル-
3．学会等名 異業種交流会 関西テクノサークル（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 安原主馬
2．発表標題 脂質膜の機能・構造を操る両親媒性分子のデザイン
3．学会等名 第3回生体膜と生体モデル膜セミナー（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 K. Yasuhara
2．発表標題 Biomimetic design of functional amphiphiles for lipid membrane engineering
3．学会等名 Workshop “Supramolecular approaches to synthetic molecular engines”（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2020年

1．発表者名 安原主馬, 光好佑磨, Jinyu Hao, Rapenne Gwenael, 菊池純一
2．発表標題 自己組織化によって形成された脂質ナノディスクと細胞の相互作用
3．学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4．発表年 2019年

2 版

1．発表者名 安原主馬, 荒木田臣, 光好佑磨, Jinyu Hao, Rapenne Gwenael, 菊池純一
2．発表標題 両親媒性ランダムコポリマーによる脂質二分子膜の断片化と自発的なナノディスク形成
3．学会等名 膜シンポジウム2019
4．発表年 2019年

1．発表者名 K. Yasuhara, Y. Mitsuyoshi, J. Hao, J. Arakida, G.Rapenne, J.Kikuchi
2．発表標題 Formation of lipid bilayer nanodisc by membrane-active amphiphilic polymethacrylate random copolymer
3．学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019 (国際学会)
4．発表年 2019年

1．発表者名 廣中彩乃, 石原美香, Rapenne Gwenael, 安原主馬
2．発表標題 生体膜に作用する両親媒性カリックスアレーン誘導体の設計と生理活性
3．学会等名 日本化学会第100春季年会
4．発表年 2020年

〔図書〕 計0件

1 1．研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件／うち取得0件）

1 2．科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Unversity of Michigan	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

1 4 . 備考

-