

様 式 C - 7 - 1

令和 2 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 3 0 年度～令和 3 年度

5．領域番号・区分

-

6．研究実績の概要

本研究課題では、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、前年度までに合成した抗菌剤ライブラリの抗菌活性試験結果をもとにして、さらに高い抗菌活性および低い生体毒性を両立した分子の設計と合成を実施した。具体的には、疎水鎖長およびカチオン性基の空間配置が異なる分子を数種類合成した。また、蛍光色素封入リボソームを用いた膜破壊実験を実施した。ここでは、大腸菌および哺乳類の細胞膜を模倣した脂質組成のリボソームをそれぞれ形成した。良い抗菌活性を示した化合物は、低濃度であっても大腸菌の脂質組成を模倣したモデル膜を効率よく破壊することが明らかになった。数種類の化合物を比較した結果より、抗菌活性と膜破壊活性の間で良い相関が見られた。加えて、抗菌剤の作用機構を評価するために、脂質ナノディスクを新たなモデル膜系として利用する検討も開始した。

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
当初の予定であった、分子構造の最適化が完了し、相互作用メカニズム解析のためのモデル膜系についてもその実験手法を確立することができた。

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、モデル膜を用いたメカニズム解析について、リボソームおよび脂質ナノディスクを用いた検討を引き続き実施する。加えて、高い抗菌活性を示した化合物を対象として、薬剤耐性試験を実施する。

10. 研究発表（令和2年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著論文 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishino Toshio, Martin Colin J., Takeuchi Hiroki, Lim Florence, Yasuhara Kazuma, Gisbert Yohan, Abid Seifallah, Saffon - Merceron Nathalie, Kammerer Claire, Rapenne Gwenael	4. 巻 26
2. 論文標題 Dipolar Nanocars Based on a Porphyrin Backbone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 12010 ~ 12018
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202001999	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 -
1. 著者名 Gusmira Aini, Takemura Kazuhiro, Lee Shin Yong, Inaba Takehiko, Hanawa-Suetsugu Kyoko, Oono-Yakura Kayoko, Yasuhara Kazuma, Kitao Akio, Suetsugu Shiro	4. 巻 133
2. 論文標題 Regulation of caveolae through cholesterol-depletion-dependent tubulation mediated by PACSIN2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs246785
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.246785	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 -
1. 著者名 Yasuhara Kazuma, Morigaki Kenichi	4. 巻 17
2. 論文標題 New lipid membrane technologies for reconstitution, analysis, and utilization of 'living' membrane proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2142/biophysico.BSJ-2020021	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 -

1. 著者名 Koshiyama Tomomi, Inoue Yuki, Asada Sana, Kawahara Koki, Ide Shogo, Yasuhara Kazuma, Ohba Masaaki	4. 巻 57
2. 論文標題 pH-Dependent ion permeability control of a modified amphotericin B channel through metal complexation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2895 ~ 2898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC08368B	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 -

1. 著者名 Nishimura Tamako, Oyama Takuya, Hu Hooi Ting, Fujioka Toshifumi, Hanawa-Suetsugu Kyoko, Ikeda Kazutaka, Yamada Sohei, Kawana Hiroki, Saigusa Daisuke, Ikeda Hiroki, Kurata Rie, Oono-Yakura Kayoko, Kitamata Manabu, Kida Kazuki, Hikita Tomoya, Mizutani Kiyohito, Yasuhara Kazuma, 他7名	4. 巻 56
2. 論文標題 Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 842 ~ 859.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2021.02.029	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安原主馬, 木畑秀仁, 中野卓斗, 菊池純一
2. 発表標題 抗菌性ペプチドを模倣した新規な膜活性抗菌剤の設計
3. 学会等名 日本膜学会第42年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安原主馬, 光好佑磨, Jinyu Hao, Rapenne Gwenael
2. 発表標題 アポリボタンパク質を模倣した両親媒性ポリマーによる脂質ナノディスクの形成
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

2 版

〔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	University of Michigan	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

1 4 . 備考

-