

平成23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）

1. 機関番号
- 14603
2. 研究機関名
- 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名
- 若手研究（B）
4. 研究期間
- 平成22年度～平成23年度
5. 課題番号
- 22700494
6. 研究課題名
- ポリマー・アーキテクチャにもとづく高選択性抗菌剤の開発
7. 研究代表者

研究者番号								研究代表者名		所属部局名	職名
9	0	5	4	5	7	1	6	ヤスハラ 安原	カズマ 主馬	物質創成科学研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号								研究分担者名		所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

本研究課題では、耐性菌の発生を誘導しにくい天然の抗菌ペプチドの構造及び作用機構にヒントを得てポリマー分子を設計し、ポリマー骨格構造を厳密にチューニングすることで、高抗菌活性かつ低毒性な抗菌ポリマーの開発を行うことを目的とした。本年度は、具体的に以下の研究を実施し、成果を得た。

(1) 抗菌活性の有効範囲評価と新規モデル系の構築

細菌の種類に応じて細胞膜の有する脂質組成が異なることが知られている。そこで、本研究で開発する抗菌ポリマーの有効範囲と作用機構を検討するため、異なる種類の細胞膜を模倣したリポソームを用いて評価を行った。また、より詳細に作用機構を検討するためのモデル系として、脂質ナノディスクを新規に開発し、ポリマーとの相互作用評価を行い、有効性を検証した。

(2) 細胞毒性に関する詳細な検討

細胞毒性に関する検討として、これまでの溶血試験に加えて、ジャイアントベシクルを用いたモデル系による検討を重点的に行った。赤血球を模倣した脂質組成を有するジャイアントベシクルを用いて評価したところ、高い溶血毒性を示すポリマーは膜構造を破壊したのに対して、低毒性なポリマーは膜の攪乱効果が極めて低いことが明らかになった。これらの知見から、毒性低減を行うためのポリマー分子の設計指針を得た。

(3) ポリマー構造の最適化

前年度までに得られた成果をもとにポリマー構造の最適化をおこなった。具体的には、細胞膜と相互作用することで、脂質膜の超分子構造である脂質ドメインの形成を誘導するポリマーの設計・合成を行った。結果、従来の抗菌性材料や天然の抗菌ペプチドと比較して極めて高い抗菌活性を有するものの、溶血毒性を全く示さない抗菌性ポリマーの開発に成功した。

10. キーワード

(1) 抗菌ポリマー	(2) ポリマー・アーキテクチャ	(3) 脂質二分子膜	(4) 両親媒性ポリマー
(5) 抗生物質	(6)	(7)	(8)

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

＜区分＞①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分)	
(理由)	

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

--

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

著 者 名		論 文 標 題						
安原主馬		細菌の細胞膜に作用するポリマー抗菌剤の設計						
雑 誌 名		査読の有無	巻	発 行 年			最初と最後の頁	
バイオマテリアル生体材料		無	29(4)	2	0	1	1	282-286
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)								
なし								

著 者 名		論 文 標 題						
A. Ikeda, M. Mori, K. Kiguchi, <u>K. Yasuhara</u> , J. Kikuchi, K. Nobusawa, M. Akiyama, M. Hashizume, T. Oga wa, T. Takeya		Advantages and Potential of Lipid Membrane-Incorporating Fullerenes Prepared by the Exchange Reaction Method						
雑 誌 名		査読の有無	巻	発 行 年				最初と最後の頁
Chemistry an Asian Journal		有	7(3)	2	0	1	2	605-613
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）								
10.1002/asia.201100792								

著 者 名	論 文 標 題									
K. Yasuhara, M. Tsukamoto, Y. Tsuji, J. Kikuchi	Unique concentration dependence on the fusion of anionic liposomes induced by polyethyleneimine									
雑 誌 名	査読の有無		巻		発 行 年			最初と最後の頁		
Colloid and Surfaces A	有		in press		2	0	1	2	in press	
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）										
10.1016/j.colsurfa.2012.01.024										

〔学会発表〕計（１２）件 うち招待講演 計（１）件

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬, 中園元, 菊池純一	有機-無機ハイブリッド構造を有する脂質２分子膜ナノディスクの形成	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第 60 回高分子学会年次大会	2011 年 5 月 26 日	大阪国際会議場（大阪府）

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬, 林宏樹, 中園元, 菊池純一	シロキサン骨格を有する脂質二分子膜ナノディスクの形成	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本ゾルゲル学会 第 9 回討論会（ポスター発表）	2011 年 7 月 29 日	関西大学（大阪府）

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬	透過型電子顕微鏡を用いた分子集合体の可視化と評価	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
京都・先端ナノテク総合支援ネットワーク技術講習会 （招待講演）	2011 年 8 月 1 日	猿沢荘（奈良県）

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬, 塚本真未, 菊池純一	ジャイアントベシクルを用いた抗菌性ポリマーによる膜攪乱挙動の可視化	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第 63 回コロイドおよび界面化学討論会	2011年9月7日	京都大学（京都）

発 表 者 名	発 表 標 題	
林宏樹, 中園元, 安原主馬, 菊池純一	脂質二分子膜構造を有する有機-無機ハイブリッドナノディスクの形成とその特性	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第 63 回コロイドおよび界面化学討論会（ポスター発表）	2011年9月9日	京都大学（京都）

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬, 林宏樹, 中園元, 菊池純一	脂質二分子膜を有する有機-無機ハイブリッドナノディスクの形成とバイオ応用	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第 5 回バイオ関連化学シンポジウム	2011 年 9 月 12 日	つくば国際会議場（茨城県）

発 表 者 名	発 表 標 題	
安原主馬, 塚本真未, 菊池純一	細菌の細胞膜に作用する抗菌性ポリマーの設計と作用機構	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第 60 回高分子討論会	2011 年 9 月 29 日	岡山大学（岡山県）

発 表 者 名	発 表 標 題	
K. Yasuhara, T. Kawataki, S. Okuda, J. Kikuchi	Organic-inorganic Hybrid Vesicle "Cerasome" as Self-assembled Semipermeable Nanocapsule	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
2012 International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, ISMSC-7（ポスター発表）	2012 年 1 月 30 日～2 月 1 日 （複数日ポスター発表）	University of Otago (Dunedin, New Zealand)

発 表 者 名	発 表 標 題		
M. Tsukamoto, <u>K. Yasuhara</u> , J. Kikuchi, K. Kuroda	Model Membrane Study on the Action Mechanism of Antimicrobial Polymers		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
2012 International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, ISMSC-7 (ポスター発表)	2012 年 1 月 30 日～2 月 1 日 (複数日ポスター発表)	University of Otago (Dunedin, New Zealand)	

発 表 者 名	発 表 標 題		
<u>K. Yasuhara</u>	Antimicrobial action of amphiphilic polymer through membrane perturbation		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
1st International Symposium for Next Generation Macromolecular Science	2012年3月21日	奈良先端科学技術大学院大学 (奈良県)	

発 表 者 名	発 表 標 題		
林宏樹, 北里慎悟, <u>安原主馬</u> , 菊池純一	有機-無機ハイブリッド構造を有する脂質ナノディスクの形成と構造制御		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
日本化学会第 92 春季年会 (ポスター発表)	2012年3月25日	慶應義塾大学 (神奈川県)	

発 表 者 名	発 表 標 題		
<u>K. Yasuhara</u> , C. Ikematsu, M. Tsukamoto, J. Kikuchi	Antimicrobial action of polymethacrylate derivatives with dipicolylamine sidechains		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
243rd ACS National Meeting	2012 年 3 月 27 日	Manchester Grand Hyatt Hotel (San Diego, CA, USA)	

〔図 書〕 計 (1) 件

著 者 名	出 版 社				
J. Kikuchi, <u>K. Yasuhara</u>	John Wiley & Sons				
書 名				発 行 年	総ページ数
Microscopy & Micro/Nano Imaging Techniques: TEM (<i>in Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials</i>)				2 0 1 1	13

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関する w e b ページがある場合は、U R L を記載すること。

--