

様式 C-7-1

平成30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	14603
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、膜活性抗菌剤の候補分子として、大環状分子を基本骨格とした膜活性抗菌剤をデザインした。具体的には、杯型のカリックスアレーンを基本骨格とし、負に帯電した細菌の細胞膜を静電相互作用によって認識するためのカチオン性基を複数導入した分子を合成した。また、同時にカチオン性側鎖を有する両親媒性ポリマーも比較対象として合成を行った。ここでは構造バリエーションとして、環サイズ、カチオン性基の種類と個数、末端までのスパーサー長、環骨格のコンフォメーションに起因する側鎖の空間配置、分子全体における環骨格位置などの異なる分子を合成し、ライブラリ化を行った。また、候補分子ライブラリの抗菌活性については、最小発育阻害濃度(MIC)測定によって網羅的に評価した。

## 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 (1) 当初の計画以上に進展している。

## 理由

本年度当初予定していた抗菌剤分子のライブラリ合成およびスクリーニングを完了しており、高い抗菌活性を得られる分子の構造がすでに明らかになった。

2 版

## 9. 今後の研究の推進方策

今後の予定に大きな変更はなく、次年度は活性の評価対象となる菌種の拡大および毒性試験を実施する。また、モデル膜を用いた各種評価により、作用メカニズムに関する詳細な検討も同時に実施する。

## 10. 研究発表（平成30年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著論文 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Haruko, Yumoto Kenji, Yasuhara Kazuma, Nadres Enrico T., Kikuchi Yutaka, Taichman Russell S., Kuroda Kenichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Anticancer polymers designed for killing dormant prostate cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-36608-5	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 Goto Yuya, Ueda Masafumi, Sugikawa Kouta, Yasuhara Kazuma, Ikeda Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Light-triggered hydrophilic drug release from liposomes through removal of a photolabile protecting group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 166 ~ 171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C8RA08584F	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6件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

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バイオミメティック・デザイン
3. 学会等名 第36回 関西界面科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 生体膜の機能・構造をあやつる両親媒性分子のバイオミメティック・デザイン
3. 学会等名 第17回 崇城大学ライフサイエンス特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Yasuhara
2. 発表標題 Biomimetic design of membrane-active functional amphiphiles
3. 学会等名 Department of Materials Science and Engineering Seminar, Stony Brook University（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Yasuhara, T. Nakano, H. Kibata, J. Kikuchi
2. 発表標題 Cationic calixarene derivative as a membrane-active antimicrobial agent
3. 学会等名 ACS National meeting Spring 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yasuhara, T. Nakano, H. Kibata, J. Kikuchi
2. 発表標題 Structure-activity relationship of membrane-active antimicrobial macrocycles
3. 学会等名 1st G'Lowing Polymer Symposium in KANTO（国際学会）
4. 発表年 2018年

2 版

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 自然にまなぶ薬剤耐性フリー抗菌剤のデザイン
3. 学会等名 エレクトロニクス実装学会関西ワークショップ2018
4. 発表年 2018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	University of Michigan	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

1 4 . 備考

-