

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03533

研究課題名(和文) 薬剤耐性を誘導しない膜活性抗菌剤のデザイン

研究課題名(英文) Molecular design of resistance-free membrane-active antimicrobials

研究代表者

安原 主馬 (Yasuhara, Kazuma)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：90545716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、天然の抗菌性ペプチドにヒントを得て、細菌の細胞膜を選択的に認識し、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った。具体的には、疎水的な大環状分子を基本骨格として、カチオン性官能基を複数導入することで、抗菌ペプチドの有する両親媒性構造を模倣した抗菌剤分子を設計した。本研究で開発した膜活性抗菌剤は、従来の抗生物質のように薬剤耐性を獲得すること無く、高い抗菌活性を示すことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
あらゆる細菌が有する細胞膜を攻撃対象とした膜活性抗菌剤の作用機構は、既知の薬剤耐性微生物のみならず未知の新型微生物に対しても有効である。単純な合成分子骨格を用いた膜活性抗菌剤はペプチド等と比較して安価に大量生産することができるため、医薬のみならず食品や日常生活用品といった多方面へ利用できる。また、膜活性抗菌剤は、細菌のみならず、エンベロープを持つインフルエンザやHIV等のウィルス類を対象とした薬剤にも応用できる可能性を有している。

研究成果の概要(英文)：In this project, we developed new membrane-active antimicrobial agents that act by selectively recognizing and disrupting bacterial cell membranes inspired by natural antimicrobial peptides. We have mimicked the amphiphilic structure of antimicrobial peptides by introducing several cationic functional groups into a hydrophobic macrocyclic molecule as a synthetic molecular framework. The membrane-active antimicrobial agent developed in this study exhibited high antimicrobial activity without developing drug resistance, which is a crucial common issue of conventional antibiotics.

研究分野：生体高分子・界面化学・生物物理

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

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

細菌による感染症は人類にとって有史以来の脅威であり、現在もなお世界における死因の第1位である。近年では、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)やVRE(バンコマイシン耐性腸球菌)等の薬剤耐性菌による感染症が深刻化しており、我が国においてもその拡大が懸念されている。薬剤耐性菌の問題を根本的に解決するためには、新規な分子骨格を有する抗生物質の開発が唯一の解決手段である一方で、長い開発期間と膨大なコストをかけた新しい抗生物質に対しても、病原菌は極めて容易に短期間(～数ヶ月)で薬剤耐性を獲得し、一度獲得した薬剤耐性は、遺伝によって何世代も将来へと引き継がれる。このことから従来の抗生物質とは全く異なる作用機序ではたらく抗菌剤が必要である。

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。抗菌性ペプチドの作用機序は、酵素等のタンパク質をターゲットとした抗生物質と大きく異なる。抗菌性ペプチドは、宿主細胞を傷つけずに細菌のみを攻撃することができ、その分子構造は、(1)負電荷脂質に富む細菌の細胞膜を多点で認識するための複数のカチオン性側鎖(Lys, Arg など)および(2)カチオン性および疎水性側鎖の適切な空間配置による両親媒性を特徴とする。数多くの抗菌性ペプチドに関して、これまで国内外の研究者によって詳細な検討がなされており、その分子構造および作用機構について十分な知見が存在する。一方で、ペプチドは製造コストが非常に高価なため大規模製造が困難であること、体内で直ちに分解されるために薬物動態が良好で無いことが応用展開を見据えた際の大きな課題であり、これらの問題はペプチドを分子骨格として用いる限りは不可避である。したがって、抗菌ペプチドと同様の作用機序を示すものの、異なる分子骨格を用いて設計された抗菌剤の開発が求められていた。

### 2. 研究の目的

本研究課題は、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して実施した。本研究では、天然に存在する薬剤耐性を誘導しない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ことをめざした。具体的には、疎水的な大環状分子を基本骨格として、カチオン性官能基を複数導入することで、抗菌ペプチドの有する両親媒性構造を模倣した抗菌剤分子の設計を行った。抗菌剤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ことを最終目的とした。細胞膜を攻撃対象とした本抗菌剤の作用機構は、既知の薬剤耐性微生物のみならず未知の新型微生物に対しても有効であると期待される。単純な分子骨格を用いた膜活性抗菌剤はペプチド等と比較して安価に大量生産することができるため、医薬のみならず食品や日常生活用品といった多方面へ応用展開が可能となることも大きなメリットとなりうる。

### 3. 研究の方法

#### (1)膜活性抗菌剤の設計とライブラリ合成

大環状分子を基本骨格とした膜活性抗菌剤の設計を行った。具体的には、カリックス[4]アレーンに対して、アルキルスペーサーを介して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官能基

(アミノ基)を導入した分子群(図1)を設計した。構造バリエーションを付与したライブラリを構築する指針として、(i)カリックスアレーン骨格のコンフォメーションに起因したカチオン性官能基の空間配置および(ii)スペーサー長の違いによる分子の親疎水性バランスに着目し、各構造因子の異なる分子を種々合成した。

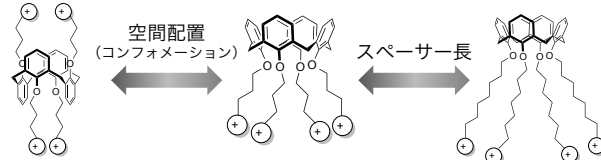


図1. 分子設計指針

#### (2)抗菌活性・生体毒性の詳細な評価と薬剤耐性獲得試験

合成した膜活性抗菌剤ライブラリの抗菌活性について、最小発育阻害濃度(MIC)測定(NCCLS, Approved standards M7-A3, (2003).)によって評価を行った。ここではグラム陰性菌として *E. coli* ATCC 25922 を、グラム陽性菌として *S. aureus* ATCC25923 を対象として抗菌活性試験を実施した。また、抗菌剤が誘導する溶血毒性として、3%(v/v)羊赤血球からの50%ヘモグロビン溶出濃

度(HC<sub>50</sub>)を指標として評価を行った。抗菌活性および溶血毒性の比較対象として、アフリカツメガエル由来の抗菌剤である **Magainin-2** およびミツバチ由来の毒素ペプチドである **Melittin** を用いた。高い抗菌活性と低い溶血毒性を両立した膜活性抗菌剤を対象として、薬剤耐性の獲得試験についても実施した。MIC の 1/2 濃度で抗生物質および膜活性抗菌剤が共存する条件下において、複数サイクル細菌の培養を行った際に MIC の上昇が見られるかによって薬剤耐性の獲得を評価した。耐性獲得試験における比較対象として、ニューキノロン系の抗生物質であるノルフロキサシンおよびシプロフロキサシンを用いた。

### (3)モデル膜を用いた分子レベルでの作用機構解析

膜活性抗菌剤による脂質二分子膜の攪乱挙動に関して、モデル膜を用いた評価を実施した。大腸菌モデル膜として、1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE)および 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-(1-glycerol) Sodium Salt (DOPG-Na) の 4:1 混合脂質を、哺乳類モデル膜として 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DOPC)をそれぞれ用いてリポソームの調製を行った。蛍光色素(Sulforhodamine B)を封入したリポソームを調製し、抗菌剤添加に伴って誘導される蛍光色素の漏出から、膜破壊挙動について評価を行った。また、膜破壊挙動を可視化するために、細胞サイズのジャイアントベシクルを用いた評価も同時に実施した。ここでは、ベシクル内水相にはスクロース水溶液を封入し、外水相はグルコース水溶液と置換することで、位相差像におけるコントラスト差から抗菌剤によって誘導される内包分子の漏出を可視化した。

## 4. 研究成果

### (1)膜活性抗菌剤の合成

カリックス[4]アレーンのフェノール性水酸基側にアルキルアミンを導入したカリックスアレーン誘導体を各種合成し、ライブラリ化した(図 2)。反応に用いる塩基の種類を変えることで、Cone 型コンフォメーションを有するカリックスアレーン誘導体および 1, 3-Alternate 型のコンフォメーションを有するカリックスアレーン誘導体がそれぞれ選択的に得られる合成経路を確立した。また、それぞれのコンフォメーションを有する誘導体において、カチオン性側鎖におけるスペーサー長が異なる分子を合成した。得られた化合物は、<sup>1</sup>H NMR および MALDI TOF-MS により同定を行った。

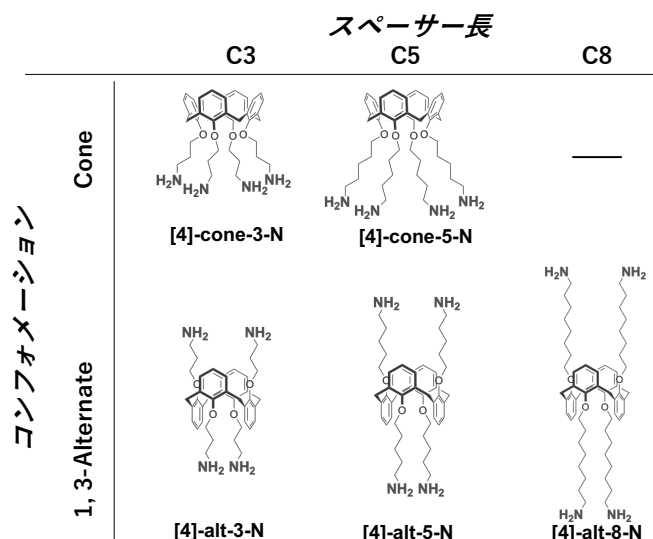


図 2. 分子ライブラリ

### (2)膜活性抗菌剤の生物活性および薬剤耐性獲得試験

得られた膜活性抗菌剤ライブラリを対象として、抗菌活性の評価を行った。アミノ基を有していないカリックス[4]アレーン([4]-OH)は、*E. coli* および *S. aureus* いずれに対しても抗菌活性を示さなかった一方で、アミノ基を導入したすべてのカリックスアレーン誘導体は、天然の抗菌性ペプチド(Magainin-2)をしのぐ高い抗菌活性を示した(図 3A)。特に、Magainin-2 はグラム陽性菌である *S. aureus* に抗菌活性を示さないが、膜活性抗菌剤はグラム陰性菌の *E. coli* のみならず *S. aureus* にも有効であることが示された。カリックスアレーンのコンフォメーションに着目すると、Cone 型誘導体の方が、1, 3-Alternate 型誘導体よりも高い抗菌活性を示すことがわかった。また、アルキルスペーサーが長くなることで、抗菌活性が高くなったことから、分子の疎水性が抗菌活性の発現において重要であることがわかった。溶血毒性に関して同様の傾向が見られ、Cone 型誘導体の方が 1, 3-Alternate 型と比較してより高い溶血毒性を示した(図 3B)。また、ア

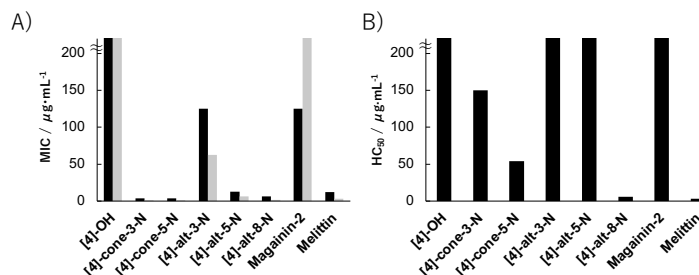


図 3. 膜活性抗菌剤の生物活性

(A) 抗菌活性(黒:*E. coli*, グレー: *S. aureus*)と(B)溶血毒性

ルキルスペーサーを長くすると溶血毒性が上昇する傾向も見られた。これらの結果より、カチオン性基の空間配置とカリックスアレーンの親疎水性バランスの両方が生物活性に大きな影響を与えることが明らかになった。

続いて、高い抗菌活性と低い溶血毒性を両立した膜活性抗菌剤を代表とし、薬剤耐性の獲得試験を行った。ここでは、低濃度 (MIC の 1/2) の抗菌剤存在下で細菌の繰り返し培養(30 サイクル)を行った際に MIC の上昇が見られるかによって耐性の獲得を評価した。その結果、ニューキノロン系抗生物質であるノフロキサシンやシプロフロキサシンに対しては顕著な MIC の増加が見られ、耐性が獲得されることを確認した。一方で、本研究で開発した膜活性抗菌剤においては全く MIC が変化しなかったことから、薬剤耐性が獲得されないことを確認した(図 4)。この結果は、*E. coli* および *S. aureus* の両方で確認されており、菌種が異なっても同様に耐性が生じないことが明らかになった。加えて、ノフロキサシンやシプロフロキサシンに対してすでに耐性を獲得した細菌に対して、膜活性抗菌剤の活性測定を行ったところ、耐性獲得前と MIC は変化しなかったことから、膜活性抗菌剤は薬剤耐性菌にも有効に機能することを確認した。

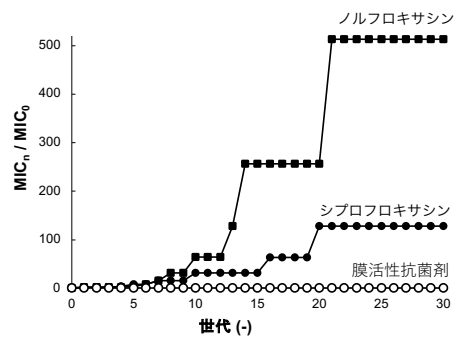


図 4. 薬剤耐性獲得試験

### (3)モデル系による作用機構評価

膜活性抗菌剤によって引き起こされる脂質二分子膜の攪乱挙動について、リポソームをモデル膜とした検討をおこなった。はじめに、蛍光色素封入リポソームを用いた検討を行ったところ、すべての膜活性抗菌剤はその濃度の増加とともに、蛍光色素の漏出を誘導することが確認された(図 5)。リポソームから蛍光色素の漏出を誘導する抗菌剤濃度と上記の生物活性は良い相関がみられ、低い MIC(高い抗菌活性)を示した膜活性抗菌剤は、より低濃度で *E. coli* モデル膜を攪乱し、蛍光色素の漏出を誘導することがわかった。同様の傾向は HC<sub>50</sub>(溶血毒性)と哺乳類モデル膜における評価においても確認された。

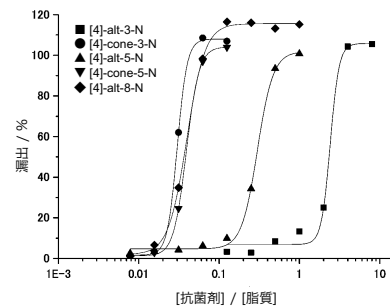


図 5. 膜活性抗菌剤による *E. coli* モデル膜の破壊

また、細胞サイズベシクルを用いた顕微鏡観察では、膜活性抗菌剤の種類に依存して、ベシクルの破裂もしくは膜上での細孔形成によって内包した分子が放出されることを可視化した。高い抗菌活性と低い溶血毒性を両立する膜活性抗菌剤は、大腸菌モデルベシクルからの内包分子の漏出を誘導する一方で、哺乳類モデルベシクルの形状や封入分子には影響を与えないことが確認された。これらの結果から、膜活性抗菌剤は膜を構成する脂質組成の違いを選択的に認識し、攪乱することで抗菌活性や生物毒性といった生体活性を誘導することが示唆された。

以上より本研究では、天然に存在する抗菌ペプチドの構造にヒントを得た新規な膜活性抗菌剤の開発を達成した。この研究で得られた膜活性抗菌剤は、天然の抗菌ペプチドと同様に薬剤耐性を誘導しないことが示され、従来の抗生物質における薬剤耐性菌の問題を解決することのできる可能性が示された。単純な分子骨格を用いた膜活性抗菌剤はペプチドと比較して安価に大量生産することができるため、幅広い応用展開が可能である。また、膜活性抗菌剤のターゲットは細菌に限定されず、細胞膜と類似構造のエンベロープを持つインフルエンザや HIV 等のウイルス類を対象とした薬剤としても利用できる可能性が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsukamoto Manami, Zappala Emanuele, Caputo Gregory A., Kikuchi Jun-ichi, Najarian Kayvan, Kuroda Kenichi, Yasuhara Kazuma	4. 巻 37
2. 論文標題 Mechanistic Study of Membrane Disruption by Antimicrobial Methacrylate Random Copolymers by the Single Giant Vesicle Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 9982 ~ 9995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c01047	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 該当する
1. 著者名 Yasuhara Kazuma, Tsukamoto Manami, Kikuchi Jun-ichi, Kuroda Kenichi	4. 巻 -
2. 論文標題 An Antimicrobial Peptide-Mimetic Methacrylate Random Copolymer Induces Domain Formation in a Model Bacterial Membrane	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Membrane Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00232-022-00220-6	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 該当する
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 -

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 -

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27件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 細胞膜をあやつるポリマーをつくる -膜タンパク質をヒントにした人工分子のデザイン-
3. 学会等名 第177回 東海高分子研究会 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 細胞膜の構造・機能制御を目指した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35回 九州コロイドコロキウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 バイオミメティクスであたらしい抗菌剤をつくる
3. 学会等名 crossXcross 2021ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原主馬
2. 発表標題 合成両親媒性分子による脂質膜プラットフォーム
3. 学会等名 分子サイバネティクス 第6回領域セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuki Kaji, Hideto Kibata, Takuto Nakano, Rapenne Gwenael, Kazuma Yasuhara
2. 発表標題 Antimicrobial action of membrane-disruptive cationic calixarenes
3. 学会等名 Macromolecular Science & Engineering 44th Annual Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原 主馬, 石原 美香, 井家 有美, ラッペン ゲナエル
2. 発表標題 膜に作用するポリマーによる脂質ドメインの形成と抗菌活性の発現
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 楫 瑞基, 木畑 秀仁, 中野 卓斗, Rapenne Gwenael, 安原 主馬
2. 発表標題 天然ペプチドを模倣したカリックスアレーン抗菌剤の構造-活性相関
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原 主馬, 石原 美香, 井家 有美, Rapenne Gwenael
2. 発表標題 脂質ドメイン形成を誘導する膜活性ポリマーのデザインと生体機能
3. 学会等名 第31回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原 主馬, 楫 瑞基, 木畑 秀仁, 中野 卓斗, Rapenne Gwenael
2. 発表標題 生理活性を示す両親媒性カリックスアレーン誘導体の構造-活性相関
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楫 瑞基, 中野 卓斗, 木畑 秀仁, Rapenne Gwenael, 安原 主馬
2. 発表標題 両親媒性カリックスアレーン誘導体の抗菌活性と膜破壊
3. 学会等名 第35回 九州コロイドコロキウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安原主馬, 楢 瑞基, 木畑 秀仁, 中野 卓斗, RapenneGwenaël
2. 発表標題 抗菌ペプチドを模倣した膜活性抗菌剤の設計と作用機構
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楢 瑞基, 中野 卓斗, 木畑 秀仁, Rapenne Gwenaël, 安原主馬
2. 発表標題 膜を破壊する両親媒性カリックスアレーン誘導体の設計と生物活性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

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 Gwenaël
2. 発表標題 アポリポ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

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 Gwenaël, 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

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

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

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2件

1. 著者名 K. Yasuhara, K. Omoto, T. Nishino, G. Rapenne (Ed. O. Azzaroni, K. Ariga)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 589
3. 書名 Concepts and design of materials nanoarchitectonics	

1. 著者名 K. Yasuhara (Ed. S. Suetsugu)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 -
3. 書名 Plasma Membrane Shaping	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 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