

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	杉原 加織
研究機関名	東京大学
所属部署名	生産技術研究所
役職名	講師
研究課題名	異種の抗菌ペプチド混合により発現する新機能を用いた抗菌薬開発
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、異種の抗菌ペプチドを混合することでバクテリアに対する毒性が上り、人間細胞に対する毒性が下がるという自身が 2020 年に発見した「ダブル・コオペラティブ効果」のメカニズムを、LL37/HNP1/POPC ナノディスク、ラテラル・ブラックリピッドメンブレンなど自身で開発したツールを活用することで解明する。高い確率でやってくる次の耐性菌パンデミックに備え、効能が高く副作用が低い抗菌薬開発への道を開く意義がある。

その最初のステップとして 1 年目に当たる 2022 年度では、対人間細胞で異種の抗菌ペプチド混合が発現する機能のメカニズムについて調べた。抗菌ペプチドは細胞の一番外側にある細胞膜に付着し、その膜を破壊することで毒性を示す。LL-37 というペプチドは、人間の細胞膜に付着し膜に穴を開けることで細胞を死亡させることが分かっていたが、HNP1 という別の抗菌ペプチドを混合することでそれが抑制された。このメカニズムを解明するために、人間細胞膜の主原料である POPC 脂質に着目し、① LL-37、② HNP1、③ LL-37 と HNP1 の混合がそれぞれ POPC 膜をどの程度破壊するのかを FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) と L-BLM (lateral black lipid membrane) という二つの手法を用いて調べた。その結果、LL-37 は POPC 脂質と強い相互作用を示し膜を破壊するが、LL-37 と HNP1 の混合は POPC 脂質膜を破壊しないことが分かった。膜の破壊性が LL-37 の毒性の原因のため、この結果は二つのペプチドを混合することで人間細胞に対する毒性が下がるという細胞実験の結果をうまく説明する。

来年度にはさらにこの結果を発展させ、バクテリアの細胞膜ではなぜ同じことが起こらないのか？という疑問を調べる。