

2023 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	准教授
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	2023 年 4 月 1 日～2024 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/POPG 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薬剤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。

2023 年度では、このダブル・コオペラティブ効果を、真核細胞膜と大腸菌膜の脂質組成を模した合成脂質系で部分的に再現できることを発見した。実際の細胞膜は脂質だけでなく、膜タンパク質や多糖類の存在など非常に複雑であるが、この発見は、ダブル・コオペラティブ効果の主要な原動力のひとつが単純な脂質-ペプチド相互作用であることを示唆している。さらに、脂質組成を真核生物膜（POPC）と大腸菌膜（POPE/POPG/GL）に変化させることで、LL-37 と HNP1 の協奏機能が何故スイッチングするのか、というメカニズムについても仮説を提唱し、実験によりその妥当性を検証した。具体的には、POPC は電氣的に中性だが、POPE/POPG/GL は負に帯電している、という差だけで、実は膜上のペプチドのモル比が変化するということを発見し、LL37 と HNP1 のモル比の変化から協奏機能のスイッチングを説明した。さらに、膜の組成を変えることと、ペプチドのモル比を変えることが、FRAP の結果に同様の効果を与えることから、この仮説の妥当性を実験的に示した。

来年度にはさらにこの結果を発展させ、さらなる原理の解明、細胞実験を使った実用性の評価などを行っていく。