



関西学院大学
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY



筑波大学
University of Tsukuba

報道各位

関西学院大学
国立大学法人筑波大学

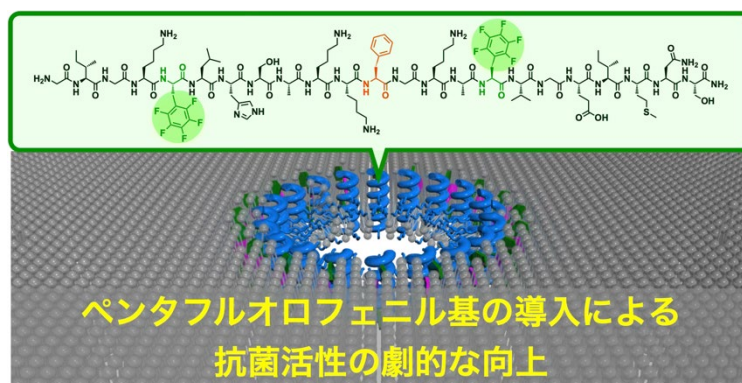
天然型の活性を上回るフッ素化人工抗菌ペプチドを開発

—薬剤耐性菌にも有効な次世代抗菌薬の分子設計指針を提示—

関西学院大学理学部の佐藤浩平准教授、重藤真介教授、三好涼理さん（研究当時：理工学研究科 博士課程前期課程）、理工学研究科の村田紘都さん（博士課程前期課程）、森下愛也さん（博士課程前期課程）、筑波大学計算科学研究センターの原田隆平准教授、小幡昂諒さん（生物学学位プログラム 博士後期課程）らの研究グループは、天然抗菌ペプチド^{*1}「マガイニン 2」の一部を芳香族フッ素化^{*2}することで、抗菌活性を大幅に向上させることに成功しました。

本研究では、天然由来の抗菌ペプチドに含まれるフェニルアラニンをフッ素化アミノ酸へ系統的に置き換え、膜との相互作用や抗菌活性への影響を詳細に解析しました。その結果、芳香族フッ素化によって細菌膜への親和性が高まり、抗菌活性が最大約 10 倍向上することを明らかにしました。さらに、分子動力学（MD）シミュレーション^{*3}によって、フッ素化ペプチドが細菌膜に結合し、その高い膜親和性が優れた抗菌活性につながることを分子レベルで解明しました。また、薬剤耐性^{*4}大腸菌に対しても優れた抗菌活性を維持し、多くの誘導体では赤血球に対する毒性を大きく増加させることなく性能を向上できることも示しました。

本研究成果は、米国化学会が刊行する国際学術誌「ACS Applied Materials & Interfaces」に 2026 年 7 月 30 日付（日本時間）で掲載されました。



ポイント

- 天然抗菌ペプチドを芳香族フッ素化することで、抗菌活性を最大約 10 倍向上させました。
- MD シミュレーションと膜モデル実験により、フッ素化によって細菌膜への親和性が高まり、それが抗菌活性の向上につながる仕組みを分子レベルで明らかにしました。
- フッ素化する部位と数が抗菌活性や毒性を左右することを体系的に示し、薬剤耐性菌にも有効な次世代抗菌ペプチドの分子設計指針を提案しました。

研究の背景と経緯

抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の増加は、世界的な医療課題となっています。従来型の抗生物質は細菌の特定の分子を標的とするため、細菌は遺伝子変異や薬剤排出機構などによって耐性を獲得できます。一方、抗菌ペプチドは細菌膜そのものを破壊して細菌を死滅させるため、耐性が生じにくい新しい抗菌薬として注目されています。研究グループはこれまで、芳香族フッ素化によって人工イオンチャネルや人工水チャネルの脂質膜への親和性が向上することを報告してきました。この知見を天然抗菌ペプチドへ応用すれば、細菌膜への結合を高め、抗菌活性を向上できるのではないかと考えました。

研究成果

研究グループは、天然抗菌ペプチド「マガイニン 2」に含まれる 3 つのフェニルアラニン残基を、フッ素を多数含むペンタフルオロフェニルアラニンへ系統的に置換した 7 種類の新規抗菌ペプチドを設計・合成しました（図 1）。

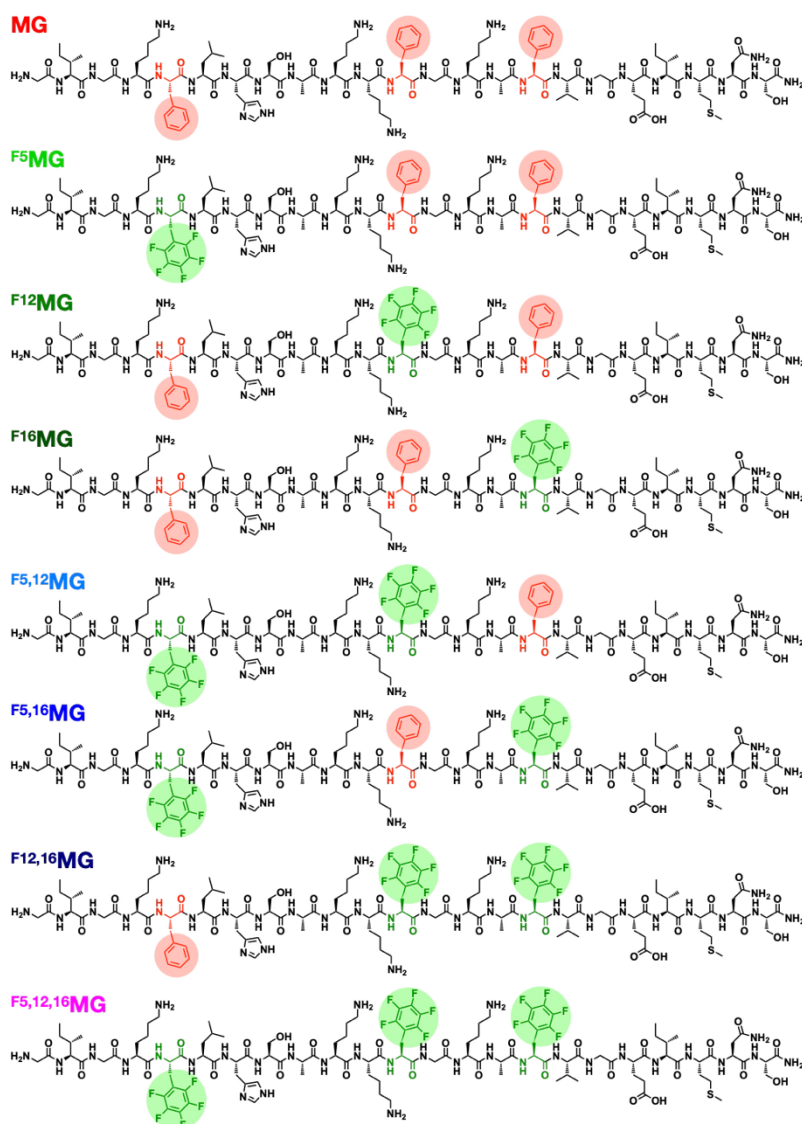


図 1. 天然抗菌ペプチド「マガイニン 2」および本研究で開発された 7 種類の新規抗菌ペプチドの化学構造。

これらのペプチドについて、疎水性、二次構造、人工細胞膜への作用、抗菌活性、赤血球毒性を包括的に評価した結果、以下の 3 点を明らかにしました。

- ① 芳香族フッ素化によってペプチドの疎水性が向上すること
- ② 細菌膜上で抗菌活性に重要な α ヘルックス構造が安定化されること
- ③ 細菌膜をより効率よく破壊できるようになること

さらに、MD シミュレーションによって、フッ素化したペプチドは負に帯電した細菌膜へ選択的に結合することが示され、実験結果を分子レベルで裏付けました（図 2）。

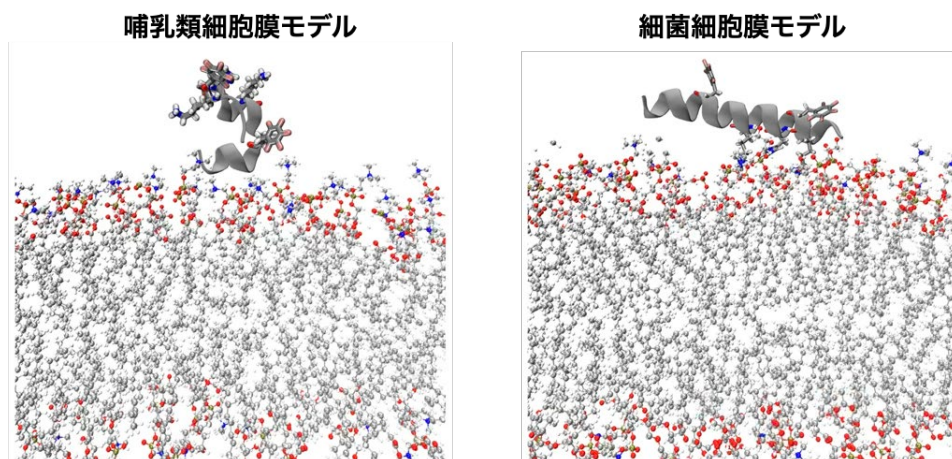


図 2. MD シミュレーションによって明らかとなった、細胞膜に応じたペプチドの結合様式の違い。

細菌に対する抗菌試験では、すべてのフッ素化ペプチドが元のマガイニン 2 より高い抗菌活性を示し、最も優れた誘導体では最小発育阻止濃度（MIC）が約 10 分の 1 まで低下しました。また、薬剤耐性プラスミド RP4 を有する薬剤耐性大腸菌に対しても優れた抗菌活性を維持しました。一方、多くの誘導体では赤血球に対する毒性の増加はほとんど認められませんでした（図 3）。さらに、本研究では「フッ素を導入すればよい」のではなく、「どこに」「何個導入するか」が抗菌活性と安全性を決定する重要な要素であることを初めて体系的に示しました。

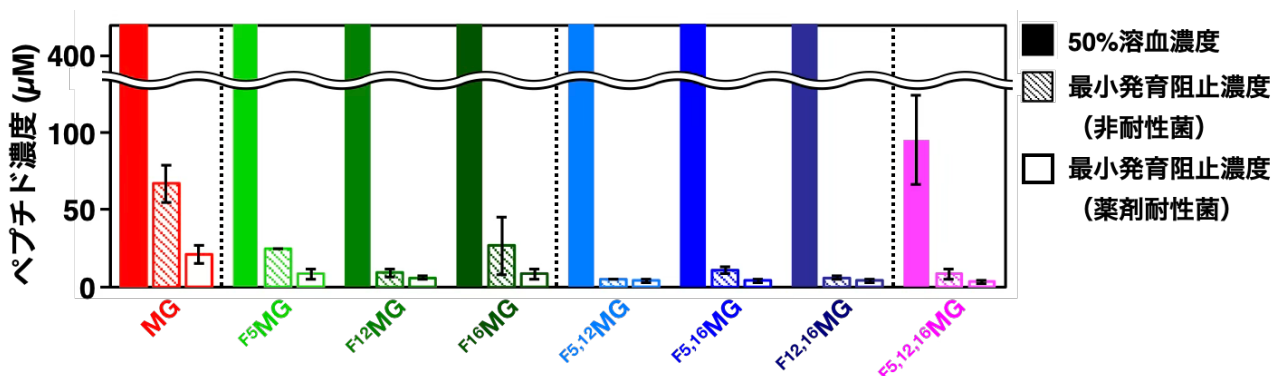


図 3. 天然抗菌ペプチド「マガイニン 2」および本研究で開発された 7 種類の新規抗菌ペプチドの、赤血球に対する 50% 溶血濃度と非耐性菌・薬剤耐性菌に対する最小発育濃度。値が低いほど高い活性を示すことを意味する。

今後の展開

本研究は、芳香族フッ素化が抗菌ペプチドの性能を向上させる有効な分子設計戦略であることを示すとともに、フッ素化の数や位置を最適化することで、抗菌活性と安全性を両立できることを明らかにしました。今後は、より生体に近い細胞や動物モデルで有効性・安全性を検証し、薬剤耐性菌感染症に対する次世代抗菌薬の開発へつなげることが期待されます。

研究助成

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） 創発的研究支援事業（JPMJFR232B）の支援により行われました。さらに、日本学術振興会（JSPS）科研費（JP23K26773,JP26K01633,JP25K22320,JP25H02066,JP26H00481）、G-7 奨学財団、武田科学振興財団および豊田理化学研究所の支援により行われました。

用語解説

***1 抗菌ペプチド**

生物が本来持つ免疫システムの一部として働く短いタンパク質。細菌の細胞膜を直接破壊することで殺菌するため、従来の抗生物質とは異なる作用機構を持ち、薬剤耐性菌にも効果を示すことが期待されている。

***2 芳香族フッ素化**

有機分子中の芳香環上の水素原子をフッ素原子で置き換える分子設計手法。フッ素化によって分子の疎水性や細胞膜との親和性が変化し、医薬品や機能性材料の性能向上に広く利用されている。本研究では、この手法を抗菌ペプチドへと応用した。

***3 分子動力学（MD）シミュレーション**

コンピュータ上で運動方程式を解くことで原子や分子にはたらく力を計算し、その動きを再現するシミュレーション手法。本研究では、フッ素化した抗菌ペプチドが細菌膜表面へ安定して結合し、その後の膜破壊につながることを分子レベルで解析した。

***4 薬剤耐性**

細菌が抗菌薬（抗生物質）に対して耐性を獲得し、従来の治療薬が効きにくくなる現象。世界的に急速に拡大しており、深刻な医療課題となっている。

論文情報

タイトル：Aromatic Fluorination Enhances the Hydrophobicity and Antimicrobial Activity of Magainin 2

著者：Suzuri Miyoshi, Koryo Obata, Hiroto Murata, Manaya Morishita, Shinsuke Shigeto, Ryuhei Harada,* Kohei Sato*

*責任著者

掲載誌：ACS Applied Materials & Interfaces

DOI：10.1021/acsami.6c07776

URL：<https://pubs.acs.org/aamick/article/doi/10.1021/acsami.6c07776/5236995/Aromatic-Fluorination-Enhances-the-Hydrophobicity>

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

関西学院大学 理学部 准教授

佐藤浩平

TEL : 079-565-7667

E-mail : ksato@kwansei.ac.jp

（報道に関すること）

学校法人関西学院 広報部企画広報課（担当：中谷、和田）

Tel : 0798-54-6873

E-Mail : kg-koho@kwansei.ac.jp

筑波大学広報局

Tel : 029-853-2040

E-mail : kohositu@un.tsukuba.ac.jp