

致死率 60%超の感染症を引き起こす真菌に有効な物質を開発

— 既存薬とは異なる新たな抗真菌薬を目指して —

【発表のポイント】

- 真菌の細胞膜を破壊する新しい物質を発見
- 細菌の細胞膜を障害する両親媒性（＊1）シクロデキストリン（＊2）誘導体の探索に成功した、中分子ケミカルスペースを活用して探索
- 細胞膜を障害する官能基を細かく調整することで、赤血球を破壊せずに高い抗真菌性を示す物質を発見

【概要】

名古屋工業大学生命・応用化学類の宮川淳准教授、山村初雄教授、山本靖准教授は、就実大学薬学部に加藤久登講師、増田和文教授、神戸常盤大学保健科学部の大澤佳代教授らと共同で、新しい抗真菌性物質を開発しました。

本研究では、真菌細胞膜に作用してこれを障害し、殺菌的な抗真菌性を示す物質の創製を目的としました。その物質の探索には、化学合成によって系統的に構造を変化させた、両親媒性構造を持つオリゴ糖シクロデキストリン誘導体からなる中分子ケミカルスペースを用いました。このケミカルスペースは、細菌細胞膜を障害する両親媒性誘導体の探索に成功した実績があります。今回、このケミカルスペースを、真菌に作用する物質の探索に活用することで、真菌選択的で優れた抗真菌性を示す物質を見つけ出すことに成功しました。

本研究で見いだした物質は、これまでとは異なる仕組みで作用する新しい抗真菌薬の開発につながる可能性があります。また、今回の成果は、シクロデキストリン誘導体から成る中分子ケミカルスペース（＊3）の創薬における有用性を示すものであり、今後、様々な応用が期待されます。

本研究成果は、学術誌 *RSC Advances* に 2026 年 7 月 20 日付でオンライン掲載されました。

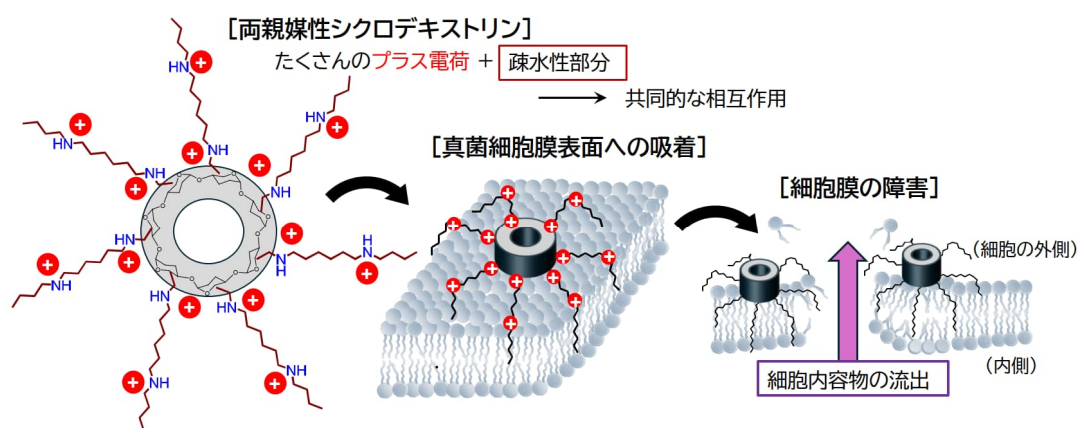


図 1 両親媒性シクロデキストリンとその真菌に対する作用メカニズム

【研究の背景】

がんや糖尿病などの慢性疾患によって免疫が抑制された状態にある患者や、加齢により免疫機能が低下した高齢者の増加に伴い、重篤な真菌感染症が世界的に急増しています。中でも、カンジダによる感染症は最も頻繁に起こり、侵襲性カンジダ症の致死率は60%を超えるとされています。現在、臨床で使用されている抗真菌薬は、アゾール系、キャンディン系、ポリエン系の3クラスのみで、多くの種類があり、症状に応じた治療を可能にする抗細菌薬と比較して、著しく少ない状態です。さらに、これらの治療薬に対する耐性株の出現が、臨床現場における深刻な課題となっています。このような背景から、新しい抗真菌薬の開発が強く求められています。しかし、真菌はヒトと同じ真核生物であるため、ヒトの細胞に影響を与えず、真菌だけを標的とする薬剤を開発することは、細菌に対する場合と異なり、選択性の実現が容易ではありません。

一方、宮川准教授らは、クリックケミストリーとマイクロ波科学（*4）を活用した有機合成により、オリゴ糖であるシクロデキストリンに官能基を効率よく導入する方法を研究してきました。その合成法を用いて、系統的に変化させた官能基を持つ両親媒性シクロデキストリン誘導体から構成される中分子ケミカルスペースを構築しました。そして、細菌の膜を効果的に障害し、抗菌性を示す物質を見いだしました。本研究では、細菌に対して有効な物質を導き出したこの中分子ケミカルスペースを活用して、真菌の細胞膜を障害し、優れた抗真菌性を発揮する物質を探索しました。

【研究の内容・成果】

一般に、細胞膜は表面に脂質のリン酸基があり、マイナス電荷を帯びています。一方、膜内部は水になじみにくい疎水的な性質をもっています。そこで、アルキルアミノ基を導入したシクロデキストリン誘導体であればうまく真菌の膜に作用できるだろうと期待しました。これは、「プラス電荷を帯びるアミノ部」が膜表面のマイナス電荷を帯びるリン酸基に作用でき、「疎水的なアルキル部」が疎水的な膜内部に作用できると考えたからです。そこで、中分子ケミカルスペースの中から、アルキル部を少しずつ変化させたアルキルアミノ基を持つ誘導体を選んで合成し、それらの真菌に対する抗菌性を調べました。すると、4個の炭素を含むブチルアミノ基を持つ誘導体はほとんど抗真菌性を示さなかったのに対して、6個の炭素を含むヘキシルアミノ基及び7個の炭素を含むヘプチルアミノ基を含む誘導体は顕著に増殖を抑えました。また、薬剤耐性を示した真菌にも効果がありました。

この誘導体の作用機序が細胞膜障害であることは、誘導体が真菌の細胞膜を障害した時に、細胞内からカリウムイオンが漏出し、同時に真菌が殺菌されることから確認されました。さらに、抗真菌薬であるアムホテリシンB（*5）と比較したところ、シクロデキストリン誘導体はアムホテリシンBのような小孔を形成するのではなく、界面活性剤のように細胞膜全体を障害していることが示唆されました。一方、動物細胞に対する毒性として赤血球を破壊する溶血性の試験では、高い抗真菌性を示したヘキシルアミノ基を持つ誘導体、ヘプチルアミノ基を持つ誘導体のいずれも、高い溶血性を示しました。

そこで、真菌細胞膜に作用する部分が増えればより強い作用が表れ、アルキル部とアミノ部のバランスをコントロールすれば、高い抗真菌性と低い溶血性が両立できると考えました。そして、真菌性は低いものの、溶血性をほとんど示さなかったブチルアミノ基の末端に、アルキルアミノ基をつないだ誘導体を合成しました。系統的に炭素の数を変えたファインチューニングを行って探索を続けた結果、期待どおり、低い溶血性を維持しながら高い抗真菌性を現す物質を見いだすことができました。同様に、溶血性をほとんど示さなかったペンチルアミノ基にアルキルアミノ基をつないだ場合にも、優れた活性を示す誘導体が見つかりました。これにより、優れた抗真菌性と低い溶血性を

両立する物質を見いだすことができました。これらの物質は、将来的に静脈注射で投与が可能となると期待され、アムホテリシン B のように、侵襲性真菌症の治療に用いる薬になる可能性があります。

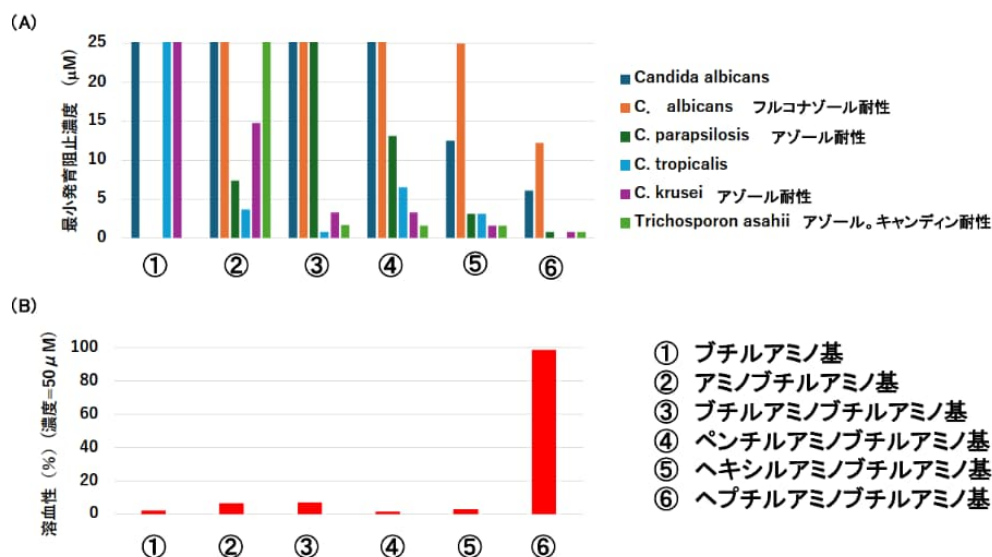


図 2 真菌に対する抗真菌性（最小発育阻止濃度）(A) と赤血球に対する溶血性 (B)

【社会的な意義と今後の展望】

真菌性疾患は、世界で毎年 3 億人以上に影響を及ぼし、高い死亡率や長期にわたる疾患、生産性の大幅な低下を引き起こしています。その深刻な被害にもかかわらず、真菌性疾患は各国の保健計画やワンヘルス戦略の大部分においてほとんど取り上げられていません。こうした状況を受け、世界保健機関 (WHO) は 2026 年 6 月 30 日、真菌感染症と抗真菌耐性への対処に向けた重要な対策を提示しています。

このような社会情勢の中で、本研究では、既存の 3 つのクラスの抗真菌薬とは異なる作用機序によって抗真菌性を示す物質を明らかにし、第 4 のクラスとなる新薬の開発が有望であると提示しました。すでに特許を出願しており、今後はこれを創薬シーズとして、新たな真菌感染症治療薬の開発を目指します。

さらに、本研究の成果は、抗真菌性物質の探索において、両親媒性シクロデキストリン分子ケミカルスペースの有用性を明示しました。このケミカルスペースは、抗真菌薬開発にとどまらず、すでに薬剤耐性細菌感染症治療薬の開発にも活用されています。また、その他の機能を現すための物質を探索することにも応用可能であり、さらなる研究開発の加速が期待されます。

【用語解説】

(※1) 両親媒性

水になじみやすい部分と、水になじみにくい部分の両方を持つ性質です。本研究では、この性質を持つシクロデキストリン誘導体が、真菌の細胞膜と相互作用することに注目しています。

(※2) シクロデキストリン

数分子のグルコースが環状に結合したオリゴ糖です。環状の構造の中に臭いのもとになる分子を閉じ込める性質が有名で、P&G 社の「ファブリーズ」などに使用されています。

(※3) 中分子ケミカルスペース

中分子は分子量が 500 から 3000 程度の化合物で低分子と高分子の長所を兼ね備えるとして医薬品開発において注目されています。その開発の基盤となる分子を揃えたのが中分子ケミカルスペースです。

(※4) クリックケミストリーとマイクロ波科学

「カチッ」と音のした瞬間にシートベルトが結合するように、簡単かつ短時間で複数の化合物を結合させることのできるシンプルな化学反応のことで、2022 年のノーベル化学賞の対象です。マイクロ波は電子レンジでの加熱に使用される電磁波で、これにより加熱をすることでクリック反応がさらに著しく速く進むことを見出しており、今回もこれを活用しました。

(※5) アムホテリシン B

ポリエン系抗生物質の代表です。真菌の細胞膜のエルゴステロールと結合し、膜に小孔を作ることでより細胞内容物を漏出させて殺菌的に作用します。幅広い真菌に対して強力な効果を示し、全身性の真菌症に良く適応します。

【論文情報】

掲載誌: *RSC Advances*, 2026 **16**, 41886–41894

タイトル: Multivalent Amphiphilic Cyclodextrins for Selective Membrane Disruption with Potent Antifungal Activity

著者名: Atsushi Miyagawa, Satoru Nakagawa, Tatsuya Hagiwara, Yasushi Yamamoto, Tsuyoshi Imada, Natsuki Inaba, Hisato Kato, Kazufumi Masuda, Kayo Osawa and Hatsuo Yamamura

掲載日: 2026 年 7 月 20 日

DOI: 10.1039/d6ra02945k

【本件への問い合わせ先】

<研究に関すること>

名古屋工業大学 生命・応用化学類

准教授 宮川 淳

TEL: 052-735-5239 E-mail: miyagawa.atsushi@nitech.ac.jp

教授 山村 初雄

TEL: 052-735-5246 E-mail: yamamura.hatsuo@nitech.ac.jp

<広報に関すること>

名古屋工業大学 企画広報課

TEL: 052-735-5647 E-mail: pr@adm.nitech.ac.jp