

26P-am06S

真菌が生産する新規抗真菌活性物質 valsafungin に関する研究

○石島 広之¹, 内田 龍児¹, 近藤 あり子¹, 野中 健一², 増間 碌郎², 岩本 晋³,
小野寺 秀幸³, 供田 洋¹ (¹北里大院薬, ²北里生命研, ³協和発酵キリン)

【目的】 現在臨床で用いられている抗真菌剤はその種類・作用点ともに限られており、新たな抗真菌剤の開発が求められている。演者らは *Candida albicans* を検定菌とした新しい抗真菌剤の探索を行ってきたが、その過程で真菌 *Valsaceae* sp. FKH-53 株の培養液中より新規化合物 valsafungin を見いだした。本年会ではその単離精製、構造解析、抗真菌スペクトルおよび作用機序について報告する。

【方法】 抗真菌活性の評価は NCCLS M27-A3 法および M38-A2 法に準じて、酵母型真菌 4 種、糸状菌 8 種に対する最小発育阻止濃度を測定し行った。また serine palmitoyltransferase (SPT) 阻害活性の評価は、酵母より粗酵素液を調製し、SPT により生成する ketodihydrosphingosine を LC/MS を用いて定量し行った。

【結果および考察】 真菌 *Valsaceae* sp. FKH-53 株は神奈川県小田原市の土壌より分離された。本菌を 5 日間培養した菌体 (4.8 L) をアセトン抽出し、濃縮後 Diaion HP20 および ODS カラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた粗精製物について ODS を用いた HPLC で精製することで valsafungin (23.6 mg) を単離した。NMR 等の各種機器分析により valsafungin の構造を明らかにしたところ新規化合物であることが明らかとなり、その構造は myriocin と類似していた。微量液体希釈法により抗真菌活性を評価したところ、酵母型真菌と接合菌類に対して生育阻害を示した。Myriocin はスフィンゴ脂質生合成経路の SPT 阻害作用を示すことから¹⁾、本物質の SPT に対する阻害活性を調べたところ、その IC₅₀ 値は 26 nM と測定された。したがって valsafungin は SPT を阻害することにより抗真菌活性を示すと結論づけた。

1) Miyake Y. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **211** 396-403 (1995)