

GS04-6 アンフォテリシン B のチャンネル形成機構解明を目指した構造活性相関研究

○山本 智也^{1,2}, 梅川 雄一^{1,2}, 土川 博史¹, 松森 信明³, 花島 慎弥¹, 村田 道雄^{1,2}, Resul HAUSER⁴,
Bernard J. RAWLINGS⁴, Patrick CAFFREY⁵

¹阪大院理, ²JST-ERATO, ³九大院理, ⁴ライチェスター大, ⁵ダブリン大

アンフォテリシン B (AmB)は放線菌 *Streptomyces nodsus* によって生産される抗真菌剤であり、その薬理活性は AmB とステロールが形成するイオン透過性チャンネル複合体に由来すると考えられている。AmB は真菌に対して選択毒性を示すが、この選択性が不完全であるため、重篤な副作用を引き起こす。この問題を解決するためにも、AmB の詳細なチャンネル形成機構の解明が求められている。

AmB のポリオール部分はチャンネル複合体の孔内側に面し、チャンネルを通過するイオンや水分子と相互作用する役割を担うと考えられている。さらに近年の研究で、ポリオール部分の構造変化が AmB 類縁体の活性につながる事が明らかとなっており、単なる親水性部分としてだけでなく、何らかの相互作用によって活性を制御していると考えられている。我々は AmB の生合成工学によって 7-oxo-AmB を作製し、ポリオール部分の構造を変化させた新規類縁体 7 α -OH-AmB, 7 β -OH-AmB を調製した。これらの類縁体について、蛍光感受性色素を用いたイオン透過活性試験、配座探索、および溶液 NMR による配座解析を行った。これらの結果から、AmB のポリオール部分は分子内水素結合によって配座変化に関与し、水中と脂質二重膜中で配座をスイッチする役割を果たしているという、新たな仮説を立てるに至った。本講演ではこの成果を中心にこれまでに行ってきた AmB の構造活性相関研究について紹介する。