

26P-am06S

magainin 2 をベースとした抗菌性ペプチドの治療係数向上の試み

○東 恵利華¹, 矢野 義明¹, 松崎 勝巳¹ (¹京大院薬)

【目的】抗菌性ペプチドはヒトを含む様々な生物から発見されており、先天性免疫機構として機能している。リシンを多く含む抗菌性ペプチドである、アフリカツメガエル由来の magainin 2 の F5W 置換体 (MG) は、細菌細胞膜に膜貫通型の toroidal pore を形成し、膜透過性を亢進する。MG は正電荷を多く含むため、酸性リン脂質を表面に含む細菌細胞膜には強く作用する一方で、表面が双性イオン性リン脂質で構成される哺乳類細胞膜には結合されにくいとされてきた。しかし、近年 MG が哺乳類細胞膜にも結合し、膜透過性を亢進するという報告があり、選択毒性という点で疑問が生じている。本研究では、magainin 2 をベースとした抗菌性ペプチドの治療係数向上を目的とする。

【方法】プロリンや電荷を持ったアミノ酸の導入を行った MG 誘導体をデザインし、Fmoc 固相合成法により合成した。この MG 誘導体に対し、Broth dilution method で *E. coli*, *S. epidermidis* に対して抗菌活性を、WST-1 アッセイで HEK 293 細胞、HUVEC に対して細胞毒性を評価した。

【結果および考察】MG より荷電数が大きい誘導体は、高い抗菌活性を示す一方で細胞毒性も増大した。ここにさらにプロリンを導入することで、抗菌活性がほぼ同等、あるいはやや減少したものの、細胞毒性が減少し、MG よりも治療係数を改善することに成功した。