

## アンフォテリシン B のアミノ糖残基の空間配置とステロール選択性との関連性

森 美穂子

アンフォテリシン B をはじめとするポリエンマクロライド化合物は、真菌の細胞膜中ステロールと複合体を形成してポア構造を構築することにより膜透過性を変化させ、抗真菌活性を示すと考えられている。また真菌の主な膜脂質であるエルゴステロールに強く結合することが選択毒性の原因とされている。しかし、複合体の形成やステロール認識の機構は推定にとどまっており、実験的証拠を得て機構を解明することは医薬品開発の観点からも重要だと考えられる。現在、様々なアプローチにより、機器による分析の難しい膜中での AmB の複合体構造の解析が進められており、その中から今回、AmB に結合しているアミノ糖の配向性がステロール構造の認識に重要であるという研究結果を紹介する。

### 紹介論文

Mycosamine orientation of amphotericin B controlling interaction with ergosterol: sterol-dependent activity of conformation-restricted derivatives with an amino-carbonyl bridge.

Matsumori, N., Sawada, Y. & Murata, M\*. (Department of Chemistry, Osaka Univ.)

J. Am. Chem. Soc., 127, 10667-10675 (2005)

### 要旨

アンフォテリシン B (AmB) は自己組織化し生体膜内でイオンチャネルを形成することが知られている。AmB のアミノ糖とマクロラクトン部分の相対的な空間配置は、チャネル構造とステロールの選択性の決定因子と考えられている。アミノ糖の配置と活性との関連性を調べるために、著者らはアミノ糖とカルボン酸を種々の長さのアルキル鎖 (炭素数 4, 6, 8) で架橋し、アミノ糖の向きがある程度固定された誘導体を合成した。K<sup>+</sup>の流入アッセイで調べたところ、エルゴステロール選択性は誘導体間で明らかに異なり、短い架橋 (炭素数 4) の誘導体では選択性がほぼ失われたが、炭素数 6 の誘導体では AmB より高い選択性を示した。NOE の距離情報に基づき、安定な配置を計算したところ、架橋炭素数 4 の誘導体ではアミノ糖が母核に近い距離にある配置、炭素数 6 以上ではアミノ糖が外向きの配置が安定であった。炭素数 4 と 6 の誘導体ではアミノ糖残基と母核との位置関係は強く固定され、膜内で複合体を形成したときも配置は変わらないと考えられた。以上から炭素数 4 と 6 の誘導体間で生じるステロール選択性の大きな違いは、アミノ糖残基の配置の違いに基づいていることが強く示唆され、AmB-ステロール相互作用において AmB の 2'-OH とエルゴステロールの 3 $\beta$ -OH 間の水素結合が重要な役割を果たすことが予想された。