

## アンホテリシンはエルゴステロールと結合することにより抗真菌活性を示す

虻川 高廣

アンホテリシン B は強力な抗真菌剤として約半世紀にわたって用いられており、アゾール系薬剤が効果を示さないムコールなどの接合菌やアゾール系薬剤に抵抗性を示すアスペルギルス属などにも有効であるといった特徴を持つ。

一方で、アンホテリシン B は、腎機能障害や低カリウム血症、点滴注射中の発熱、悪寒、嘔気・嘔吐など強い副作用を有しているため、投与後の患者の状態を常に観察し、副作用の程度を見ながら投与量を調節する必要があるなど、有用な治療効果とは裏腹に使いにくい薬剤であった。また、一般的には作用機序はエルゴステロールと結合しイオンチャネルを形成することによる膜障害を起こすとされているがその詳細は不明であり、この解明は毒性の少ない薬剤開発や耐性菌にも効果がある抗真菌剤の開発を行う上で重要である。今回の報告では、アンホテリシンの作用メカニズムの解明に繋がる重要な知見が得られた。

### 紹介論文

Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol

Kaitlyn C. Gray *et al.* & Martin D. Burke

2234-2239 | PNAS | February 14, 2012 | vol. 109 | no. 7

### 要旨

アンホテリシン B(AmB)は古くからある小分子の天然物であり、真核生物のイオンチャネルを形成することが出来る。抗菌スペクトラムが広く、半世紀以上に渡り深在性真菌症の治療薬として用いられているが耐性菌の出現が顕在化しており社会的な問題となっている。我々はクロスカップリング反応を基に、アンホテリシン B の C35 の水酸基を欠如させた誘導体を合成した。これを評価した結果「チャネルの形成は強力な抗菌活性には必須ではないこと」が分かった。すなわち酵母にとって細胞生理学上多くの特徴をもった脂質であるエルゴステロールに結合することによって酵母を殺すのであって、チャネルの形成を介した膜透過性の亢進は薬剤の感受性を相補的に向上させる。

これらの知見から、生理的に重要となる脂質への結合が、強力かつ臨床的に使えるような抗真菌剤開発へ繋がり、さらにアンホテリシンのような、ポリエんでイオンチャネル様たんぱくを形成する能力は、抗菌作用と分離することが可能であることが示唆された。

### 参考文献

- Palacios DS, Dailey I, Siebert DM, Wilcock BC, Burke MD (2011) Synthesis-enabled functional group deletions reveal key underpinnings of amphotericin B ion channel and antifungal activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:6733–6738
- Szpilman AM, Cereghetti DM, Manthorpe JM, Wurtz NR, Carreira EM (2009) Synthesis and biophysical studies on 35-deoxy amphotericin B methyl ester. *Chem Eur J* 15:7117–7128.