

## 新規 $^{13}\text{C}$ , $^2\text{H}$ 標識化アンフォテリシン B の合成と 固体 NMR を用いたグリコシド結合の配座解析

○山本 智也<sup>1,2</sup>、梅川 雄一<sup>1,2,3</sup>、鈴木 大河<sup>2</sup>、土川 博史<sup>2</sup>、花島 慎弥<sup>2</sup>、村田 道雄<sup>1,2,3</sup>、松森 信明<sup>4</sup>、Seo Sangjae<sup>5</sup>、舟橋 康佑<sup>5</sup>、篠田 渉<sup>5</sup>、

<sup>1</sup>大阪大学大学院理学研究科 基礎理学プロジェクト研究センター 生体分子機能解析プロジェクト <sup>2</sup>大阪大学大学院理学研究科 <sup>3</sup>JST-ERATO <sup>4</sup>九州大学大学院理学研究院 <sup>5</sup>名古屋大学大学院工学研究科

アンフォテリシン B (AmB)は放線菌 *Streptomyces nodosus* が生産する抗真菌剤であり、真菌症の治療薬として広く用いられている。AmB の真菌に対する選択毒性は、真菌細胞膜中のエルゴステロールとの会合によって安定な樽板型のチャンネル複合体を形成することに起因すると考えられている<sup>1</sup>。一方で、コレステロールを含むヒト細胞膜中でも僅かながらに活性を示すことから、重篤な副作用が問題となっている。過去の MD 計算<sup>2</sup>や構造活性相関研究<sup>3</sup>によって、AmB のマクロラクトン環に結合するアミノ糖であるマイコサミンが AmB のステロール選択性に重要であることが示唆されている。しかし、チャンネル複合体中でのマイコサミンの配向情報が実験的には得られていないため、マイコサミンにおける相互作用情報は推測の域を出ていない。

本研究では、固体 NMR 測定を用いて AmB チャンネル複合体中におけるマイコサミン部分の配向情報を得ることを研究目的とした。マイコサミン部分の配向情報を得るプローブとして、新規  $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$  標識化 AmB である 19-*d*<sub>1</sub>-1'- $^{13}\text{C}$ -AmB を合成した。19-*d*<sub>1</sub>-1'- $^{13}\text{C}$ -AmB をリポソームに混合し、 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -CP-MAS 測定を行った結果、 $^{13}\text{C}$  標識由来のシグナルがリポソーム中のエルゴステロール濃度に依存して先鋭化することが示された。一方、このような効果はコレステロール濃度を増加させた際には観測されなかった。糖のアノマー位の  $^{13}\text{C}$  NMR 化学シフトはグリコシド結合の二面角、すなわち糖の配向に依存することから<sup>4</sup>、エルゴステロールがマイコサミンの配向を均一化することを初めて実験的な構造情報から示すことができた。さらに  $^{13}\text{C}\{^2\text{H}\}$  REDOR 測定によって導入した  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  間の距離を測定した。この距離はマイコサミンの配向に依存することから、エルゴステロール含有リポソーム中におけるマイコサミンの配向を推定することができた。また、得られた実験値を満たす条件で行われた分子動力学計算では、エルゴステロールが AmB 間に存在することで、マイコサミンの関与する分子間相互作用が促進されることが示唆された。

参考文献：

- 1) De Kruijff, B. *et al. Biochim. Biophys. Acta.* **1974**, 339, 57-70.
- 2) Neumann, A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 18266-18272,
- 3) Matsumori, N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10667-10675.
- 4) Sergeev *et al. Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1165-1174.

## 研究業績リスト

### I 査読論文

該当なし

### II 国際会議等における発表

該当なし

### III 国内会議等における発表

アンフォテリシン B とステロールが形成するチャネル複合体の構造研究

山本智也, 梅川雄一, 中川泰男, 鈴木大河, 山上正輝, 土川博史, 花島慎弥, 村田道雄,  
松森信明, Seo Sangjaed, 篠田涉

第 60 回天然有機化合物討論会

2018 年 9 月 26 日-28 日

久留米シティプラザ

Molecular orientation and conformation of archaeal membrane lipid PGP-Me by solid-state NMR and its interaction with bacteriorhodopsin

Masaki Yamagami, Hiroshi Tsuchikawa, Cui Jin, Satoshi Kawatake, Fuminori Sato, Yuichi Umegawa, Michio Murata, Seo Sangjar, Wataru Shinoda

日本化学会 第 98 春季年会

2018 年 3 月 20 日-23 日

日本大学理工学部 船橋キャンパス

Elucidation of Bafilomycin-Vacuolar-type ATPase interaction based on solid-state NMR

Tatsuru Hayashi, Hiroshi Tsuchikawa, Yuichi Umegawa, Michio Murata, Yoko Nagumo, Takeo Usui

日本化学会 第 98 春季年会

2018 年 3 月 20 日-23 日

日本大学理工学部 船橋キャンパス

Stereoselective construction of spiroacetal framework and evaluation of its thermodynamic/kinetic stability

Yoshifumi Yasukawa, Hiroshi Tsuchikawa, Michio Murata

日本化学会 第98 春季年会

2018 年 3 月 20 日-23 日

日本大学工学部 船橋キャンパス

梯子状ポリエーテル化合物のアミロイド  $\beta$  凝集阻害活性および相互作用の評価

Weiqi Xiong・原利明・土川博史・村田道雄・佐竹真幸

日本化学会 第98 春季年会

2018 年 3 月 20 日-23 日

日本大学工学部 船橋キャンパス

#### **IV 著書**

該当なし

#### **V 受賞と知的財産**

該当なし

#### **VI その他研究業績、発表文献**

該当なし