

In silico 解析による新規 Cell penetrating peptides の開発

○寺澤 義明¹, 森下 真莉子¹, 井田 伸夫², 西尾 玲士², 安田 昭仁¹, 高山 幸三¹
(¹星薬大, ²東レ)

【目的】これまでに当教室では、細胞膜透過ペプチド (cell penetrating peptide : CPP) は難吸収性バイオ薬物であるインスリンの経口送達に有用性が高いことを報告し、CPPの中でも特に L-penetratin がインスリンの経粘膜バイオアベイラビリティの改善に有効であることを明らかにした。一方、臨床開発を進めるためには、より安全で強力な CPP の利用が望まれる。そこで本研究では、L-penetratin を基本骨格として種々の penetratin 構造改変体を合成し、インスリン吸収促進効率とアミノ酸配列あるいは特定のアミノ酸との相関関係を *In silico* 解析し、より有効性の高い CPP を開発することを目的とした。

【方法】*In situ* loop 吸収実験：24 時間絶食した体重約 200 g の SD 系雄性ラットの回腸部にループを作成してインスリン濃度 20 IU/mL および CPP 濃度 0.5 mM となる混合溶液をラットの体重に合わせ 0.5 mL/200 g で投与した。投与後は経時的に頸静脈より採血を行い、血漿中インスリン濃度を測定し AUC を算出した。

【結果・考察】今回の penetratin 構造改変体によるスクリーニングから、ペプチド鎖長の変更やアミノ酸配列の逆配列への変換などを行うことで作用が大きく変わることが明らかとなった。MO 計算により推算された構造記述子を基に自己組織化マップを利用してペプチドの特徴を二平面に写像したところ、大きな AUC を示すペプチドが単一のクラスターを構成することが明らかになった。そこで、このクラスターに所属するペプチドと類似した特徴を持つ新たなペプチドを合成しインスリン吸収促進効率を検討した。その結果、penetratin の約 3 倍の効果を示すことが明らかとなり、このことから、選択された構造記述子と CPP の有効性に強い関連性のあることが示唆された。