

29K-am01S

EGF レセプターの二量化阻害を示す環状ペプチドの構造的特徴

○水口 貴章¹, 大原 菜穂¹, 二宮 龍之介¹, 山崎 由香子¹, 飯田 美佳¹,
大江 保奈美¹, 齋藤 一樹², 赤路 健一¹(¹京都薬大, ²東大院新領域)

【目的】新たな抗がん薬の創製を目指したこれまでの演者らの研究で、多くのがん細胞で過剰発現しているヒト上皮成長因子 (EGF) レセプター細胞外領域の二量化を阻害する環状ペプチド **1** (CYNPTTYQMC)¹ が見出された¹。今回、**1** のどのアミノ酸部分が阻害活性に影響を及ぼすかについて検討した。また、**1** および関連ペプチドの二次構造と阻害活性との関連性についても検討を行った。

【方法】本研究で使用した環状ペプチドは、一般的な Fmoc 型固相合成法にてペプチド鎖を構築した後、空気酸化にて Cys 残基間での分子内ジスルフィド結合を形成させた。合成した各ペプチドについて、ヒト上皮がん細胞 (A431: EGF レセプター高発現細胞) を用い、EGF レセプターの二量化、自己リン酸化、および細胞増殖に対する阻害活性を測定した。また、円偏光二色性 (CD) スペクトルを測定することでペプチドの二次構造推定を試みた。

【結果と考察】A431 細胞膜画分を用いた評価で、阻害ペプチド **1** と同じ側鎖配向をもつ Retro-Inverso (RI) 型ペプチドが **1** と同程度の EGF レセプター二量化阻害を示した。このことから、ペプチド側鎖が阻害活性に大きく影響していることが強く示唆された²。さらに本 RI ペプチドは、A431 細胞表面での EGF レセプター二量化阻害活性も示し、生理条件下 (pH 7.4, 37°C)、β シート様構造に由来する CD スペクトルを示した。これらの結果から、CD スペクトルを指標とする新たな構造活性相関研究の可能性が示唆された。

1) Mizuguchi, T. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 3279–3282 (2009).

2) Mizuguchi, T. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5730–7737 (2012).