

27PB-am260

D-アミノ酸含有ビオチニル化ペプチドの *in vivo* における抗 PAF 活性評価
○佐藤 陽¹, 横山 いくみ¹, 蝦名 敬一¹ (¹いわき明星大薬)

【目的】血小板活性化因子 (PAF) は、炎症性の脂質メディエーターとして、様々な炎症性疾患の病態形成に関与している。私達の研究室ではこれまで、Tyr-Lys-Asp-Gly 配列を活性中心として、PAF との直接結合能を有し、かつ *in vivo* において PAF 炎症活性を劇的に抑制するビオチニル化ペプチドを見出してきた。しかし、一般にペプチドは生体内安定性に乏しいという問題点を有しており、その解決法の一つとしてペプチドの D-アミノ酸化が知られている。本研究では、生体内安定性に優れたペプチド性抗炎症剤を開発する目的から、D-アミノ酸含有ビオチニル化ペプチドを用いて *in vivo* における抗 PAF 活性評価を行った。

【方法】ペプチドは、Lys-Trp-Tyr-Lys-Asp-Gly-Asp (KP6) をもとにして、①N 末端をビオチニル化した (Btn)KP6、②①の N 末端側 Lys を D 体にした (Btn)dKP6、③N 末端側 Lys の ϵ -アミノ基をビオチニル化した K(Btn)P6、④③の N 末端側 Lys を D 体にした dK(Btn)P6、および⑤4 つの D-アミノ酸 (Tyr-Lys-Asp-Gly) からなり、かつ N 末端をビオチニル化した (Btn)dP4 を用いた。各種ペプチドの抗 PAF 活性評価はラット PAF 誘発足蹠浮腫試験を用いて行った。

【結果・考察】(Btn)KP6、(Btn)dKP6、K(Btn)P6 および dK(Btn)P6 はいずれも皮下投与により有意な抗 PAF 活性を示した一方で、(Btn)dP4 の抗 PAF 活性は低いことがわかった。特に dK(Btn)P6 は皮下投与、静脈内投与いずれにおいても強力な抗 PAF 活性 (ナノモルレベルで 70~90%の抗 PAF 活性) を示した。以上より、ペプチドの抗 PAF 活性の強さはビオチニル化や D-アミノ酸化に伴うペプチドの構造変化に依存しており、特に D-アミノ酸含有ビオチニル化ペプチドの dK(Btn)P6 は PAF を標的とした新規な抗炎症剤として期待できると考えられた。