

28AB-am166

細胞選択的膜透過性ペプチドのレトロインバーソ体の合成と活性評価

○國安 明彦¹, 今泉 友理¹, 牧瀬 正樹¹ (¹崇城大薬)

【目的】 HIV-1 Tat ペプチドに代表される膜透過ペプチド (CPP) は、細胞内物質導入キャリアとして有用である。我々は先に、細胞選択性を有する CPP、すなわちミクログリア選択的に取り込まれる環状 9mer CPP (MGP-1: microglia-binding peptide-1) をファージディスプレイライブラリより同定した。今回、生体応用を考慮し、血中安定性を付与した D-アミノ酸を含むペプチドミメティック化合物を新たに合成し、その細胞内取り込み能を元配列ペプチドと比較した。

【方法】 MGP-1 配列、側鎖の立体構造が元配列と類似しているレトロインバーソ体 (逆配列の D-アミノ酸置換体)、および両者の Val/Ala 置換体を Fmoc 固相合成法により作製した。各ペプチド化合物には、細胞内取り込みを評価するために N 末側に carboxyfluorescein を、親水性の向上を目的とした Lys-Lys-Lys を付加した。これらペプチドアナログの細胞内取り込み活性を、マウスミクログリア細胞株 Bv-2 を用いて蛍光顕微鏡観察により比較評価した。

【結果・考察】 MGP-1 レトロインバーソ体は、元配列と同程度、もしくはそれ以上に効率よくミクログリアの細胞内に取り込まれた。ミクログリア結合に影響を与えることがわかっている配列中の Val を Ala に置換するとまったく取り込まれなくなった。

以上の結果より、MGP-1 レトロインバーソ体はミクログリア指向性 DDS キャリアとして有用と思われる。