

# 22T-am05

## Survivin を標的とした Borealin 由来ペプチドの合成と抗腫瘍活性評価

○野崎 伊織<sup>1</sup>, 淵上 剛志<sup>1</sup>, 石川 夏海<sup>1</sup>, 山下 莉瑠<sup>2</sup>, 池田 由美<sup>2</sup>, 吉田 さくら<sup>1</sup>, 中山 守雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大院医歯薬, <sup>2</sup>長崎大薬)

【目的】Survivin は多くのがん細胞において過剰発現するタンパク質であり、正常細胞ではほとんど発現がみられない。また、survivin の発現上昇に伴い、抗アポトーシス機能や細胞分裂機能が亢進し、あらゆるがん治療への抵抗性が上昇することが報告されている。そこで我々は、survivin が細胞分裂期に Borealin と特異的にタンパク複合体を形成することに注目し、Borealin 由来の部分アミノ酸配列を有するペプチドが survivin を標的としたがんの診断薬や治療薬として機能しうると考えた。本研究では、Borealin の survivin と相互作用するアミノ酸配列情報に基づき、Borealin 由来の部分ペプチド(Bor peptides)を設計、合成し、survivin への結合性や抗腫瘍活性に関する基礎的な検討を行った。

【方法】Bor peptides は固相合成法にて合成した。各合成ペプチドのリコンビナントヒト survivin タンパク質 (rSurvivin)への結合解離定数( $K_d$ )は、水晶振動子マイクロバランス(QCM)法を用いて算出した。ペプチド分子のがん細胞(MIA Paca-2)に対する増殖抑制は、MTT アッセイにて調べた。ペプチド分子によるアポトーシス誘導は、Annexin V を用いたフローサイトメトリーにより検出した。

【結果・考察】合成した 11-22 残基からなる Bor peptides はいずれも rSurvivin への結合性を示した( $K_d = 50-548$  nM)が、その中でも特に Bor<sub>65-75</sub> が最も高い結合親和性を有することが見出された。さらに Bor<sub>65-75</sub> は、がん細胞への増殖抑制能やアポトーシス誘導効果も認められた。続いて生体への応用を狙い、膜透過ペプチドを導入した r9-Bor<sub>65-75</sub> を合成・評価したところ、Bor<sub>65-75</sub> よりもさらに強い増殖抑制能を示した。以上、本研究にて抗腫瘍活性を有する survivin 標的ペプチドの開発に成功し、新たな抗がん剤やがん診断薬への応用の可能性が示された。