

環状ジ置換アミノ酸を利用した膜透過性ペプチドの開発 Development of cell-penetrating peptides using cyclic α,α -disubstituted amino acids

加藤 巧馬、大庭 誠、田中 正一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

膜透過性ペプチドは、通常では細胞膜を透過することができないような薬物やタンパク質などを効率的に細胞内に輸送する手段として注目されており、この膜透過性にはアルギニンやリジンのようなカチオン性アミノ酸が重要であることが報告されている。一方、当研究室で研究を行っている α,α -ジ置換アミノ酸は非蛋白質構成アミノ酸であり、ペプチド中に組み込むことで、その二次構造を比較的短鎖でも制御することができる。今回、アルギニンとジ置換アミノ酸を組み合わせることで、二次構造制御の観点から新たな細胞膜透過性ペプチドの開発を行った。

アルギニン(R)を3残基、ロイシン(L)もしくは五員環状ジ置換アミノ酸(Ac₅c: X)を6残基含むノナペプチド **1-7** を設計した。基本となる配列は RLL の3残基配列を3回繰り返した配列とし、その中の L を一つずつ X に置き換えることで、X の数に応じてペプチド二次構造がどのように変化するか、また細胞膜透過性にどのような影響を与えるか評価した(Figure 1)。その結果、ペプチド中の X の含有数が増えるに従って 3₁₀-ヘリックス構造から α -ヘリックス構造へと変化することが明らかになった。また、細胞膜透過性の評価の結果、X を3つ含むペプチド **4b** が最も高い細胞膜透過性を示し、X の含有数が増すにつれて培地中での安定性が向上した¹⁾。

本発表では、ペプチドの二次構造と膜透過性に関する詳細な発表を行うとともに、このペプチド設計で問題となった点を改善するべく行っている新たなジ置換アミノ酸とペプチドの設計・合成についても紹介する。

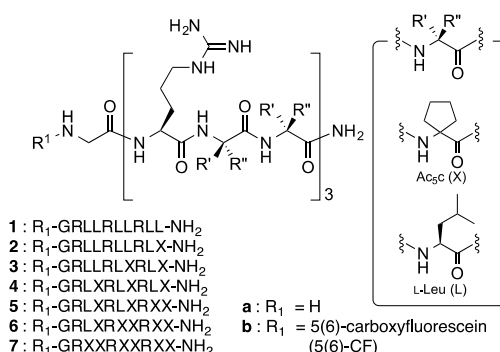
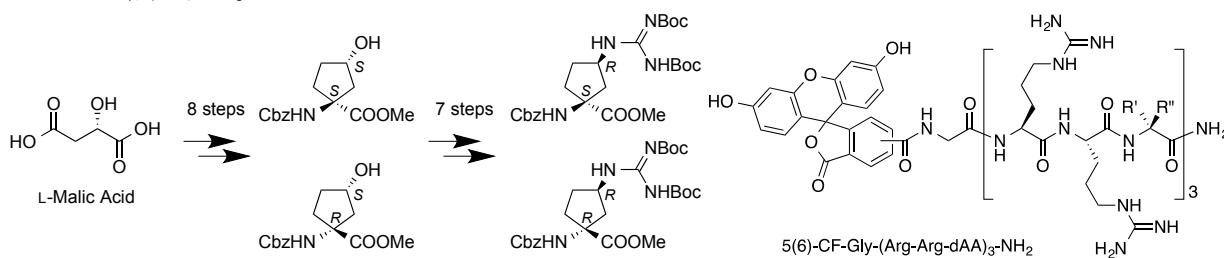


Figure 1. Design of peptides



Scheme 1. Design of α,α -disubstituted amino acids (dAAs) and their peptides

<参考文献>

1) T. Kato, M. Oba, K. Nishida, M. Tanaka, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1761.

発表者紹介

氏名 加藤 巧馬 (かとう たくま)
所属 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
医療科学専攻
学年 博士課程3年
研究室 薬化学研究室 (田中研究室)

