

## ガン細胞の増殖を抑制するペプチドの評価

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2012-02-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大吉, 崇文 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10297/6413">http://hdl.handle.net/10297/6413</a>

## ガン細胞の増殖を抑制するペプチドの評価

静岡大学理学部化学科

大吉 崇文

stohyos@ipc.shizuoka.ac.jp

### 課題

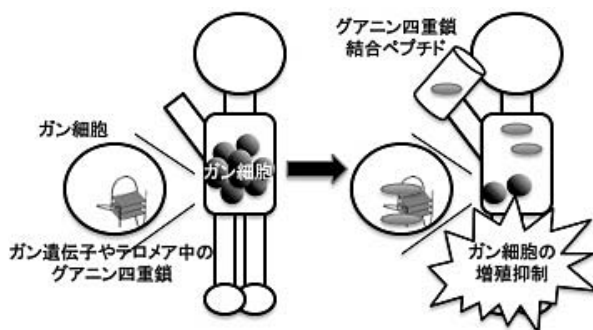
ガン細胞の増殖を抑えるペプチド分子を開発する。更にペプチド分子の細胞増殖抑制能を解析する。

### 応用

抗ガン活性のある薬剤や食品の開発。

### はじめに

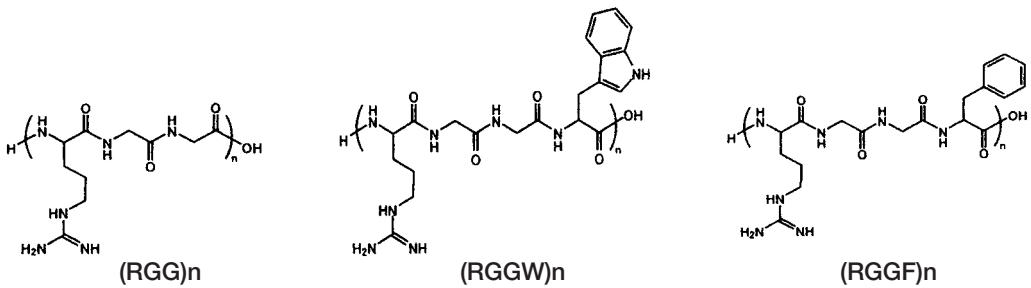
ガン細胞は正常細胞と異なり、無制限に増殖する細胞であり、ガンの病因となっている。よってガン細胞の増殖を抑える分子の開発が求められている。ガン細胞では、正常細胞とは異なり染色体末端構造であるテロメアを伸長させる酵素が活性化されているので、テロメア伸長がおきている。さらにガン遺伝子が発現している。テロメア伸長やガン遺伝子の発現を抑えることができれば、ガン細胞の増殖抑制効果が得られると考えられている。近年、テロメアやガン遺伝子の一部が形成するグアニン四重鎖核酸に結合する分子は、ガン細胞の増殖を抑制することが報告されている。申請者は既にグアニン四重鎖核酸に結合するタンパク質を見出している。そこで、このタンパク質を基に、ガン遺伝子やテロメアが形成するグアニン四重鎖に結合するペプチドを設計、合成して、結合性を解析する。さらにペプチドは食品として摂取できることから、ガンの抑制に効果のある食品の開発につなげ、医薬品開発へ可能性も探るために、作成したペプチドをガン細胞に投与して、ガン細胞に対する増殖抑制効果を調べる。



### 結果と考察

#### 1) RGGを基本骨格とする各種ペプチドの合成とグアニン四重鎖結合性

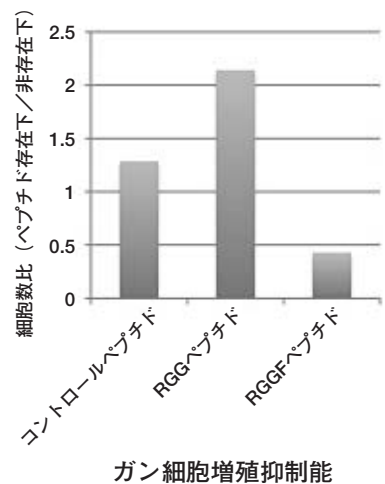
核酸結合性タンパク質中に保存されている核酸結合性配列の1つに、アルギニン-グリシン-グリシン繰り返し (RGG) 配列が知られている。我々はこれまでに、RGG配列を含むタンパク質がグアニン四重鎖に特異的に結合することを見出しており、特に、RGG配列中のアルギニンと芳香族アミノ酸が重要であることを示した。そこで、RGG配列を有するタンパク質のグアニン四重鎖結合性を元にペプチド (RGGペプチド) を合成した。各種RGGペプチドは固相合成法により (RGG)<sub>6</sub>, (RGGF)<sub>3</sub>, (RGGF)<sub>6</sub>, (RGGW)<sub>4</sub>, (RGGW)<sub>6</sub>の計5種類のペプチドを固相合成法により合成し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と分子量測定機 (TOF-MS) により確認した。例として (RGGF)<sub>6</sub>の各データを示す。まずHPLCにより主ピークが1本みられ、それを精製した。これらのペプチド分子とグアニン四重鎖との結合



性をゲルシフトアッセイ法により解析した結果、(RGGF)<sub>6</sub>と (RGGW)<sub>6</sub>が結合性を示した。一方、(RGG)<sub>6</sub>, (RGGF)<sub>3</sub>, (RGGW)<sub>4</sub>が結合性を示さなかったことから、グアニン四重鎖結合性にはRGGの繰り返し数と芳香族アミノ酸の存在が重要であることが明らかとなった。

## 2) 各種RGGペプチドのガン細胞増殖抑制評価

上記の実験により合成したRGGペプチドがガン細胞の増殖抑制能を有するか調べた。ガン細胞としてHeLa細胞を使用して、培地にそれぞれのRGGペプチド50mMを加えて24時間培養したときの細胞数を計測した。その結果、培地にRGGペプチドを加えていないものに比べてグアニン四重鎖結合性を試験管内の実験で示した (RGGF)<sub>6</sub>と (RGGW)<sub>6</sub>が存在する培地のガン細胞は生育が阻害された。特に (RGGF)<sub>6</sub>はガン細胞に対して、約70%の増殖抑制能を示した。一方、グアニン四重鎖結合性を示さなかった (RGG)<sub>6</sub>, (RGGF)<sub>3</sub>, (RGGW)<sub>4</sub>は大きな細胞増殖抑制能は見られなかった。



## 今後の研究展開

これらの結果より、RGGを基本骨格とするペプチドはガン細胞増殖抑制効果があることがわかった。しかし、正常細胞に対する効果など今後さらに試験を重ねる必要がある。またガン細胞にも様々な細胞種の株があり、それぞれの細胞種によって効果のあるペプチドも異なる可能性がある。今後、作成するペプチドの種類を増やし、様々なガン細胞種に対して効果を解析していく必要がある。今後、ガン細胞の増殖を抑制するペプチドを含むサプリメントや飲料水の開発につなげていくために、作成するペプチドの種類を増やし、様々なガン細胞種に対して効果を解析していき、データを蓄積していく必要がある。それらの結果により、より抗がん活性が高く安全なペプチドの開発を進めていきたい。