

提出日：平成28年 4月22日

平成27年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	カチオン性ペプチドによる生体膜透過・細孔形成メカニズムの解明とその制御	
研究代表者	氏名	斎藤 博幸
	所属機関名・部局名	京都薬科大学 薬品物理化学分野
	職名	教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員
		国際共同研究課題
		超高磁場NMR 共同利用研究課題
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	川上 徹	
研究成果の概要		
<p>本研究課題は、ドラッグデリバリーシステムに有用な膜透過ペプチドや医薬品として応用可能な抗菌・抗がんペプチドの開発に資するために、カチオン性ペプチドの機能である生体膜透過・細孔形成を支配する共通原理を分子レベルで解明し、その制御方法の確立を目指すものである。</p> <p>平成27年度では、カチオン性ペプチドの生体膜透過機能がアルギニン残基と細胞表面の硫酸化グリコサミノグリカン硫酸基の相互作用により促進されるという昨年度に得られた結果に着眼し、受入担当教員と共同でα-ヘリックス構造形成性を有するアルギニンペプチドのRev及び数種類のRev誘導体を化学合成し、それらの細胞膜透過性を制御する物理化学的因子を探索した。結果として、硫酸化グリコサミノグリカンモデルのヘパリンとの相互作用によるアルギニンペプチドのα-ヘリックス構造形成含量は、細胞膜透過効率と無関係であることが示された。この結果は、アルギニンペプチドの生体膜透過性を促進する機構としてこれまで提唱されていたα-ヘリックス構造形成が必ずしも必要ではないことを示す重要な実験的事実となった。一方で、我々は、ヘパリンとの相互作用に伴うエンタルピー変化が、アルギニンペプチドの細胞膜透過効率と正の相関を示すことを明らかにした(図)。このエンタルピー変化は、グリコサミノグリカン硫酸基とアルギニン残基の効率的な静電的結合が可能な立体配座の制限が小さいアルギニンペプチドで大きいことが示唆された。これらの研究成果は、高い生体膜透過性を示すアルギニンペプチドを創製する上で有用な知見になるものと考えられる (<i>Biochim. Biophys. Acta</i>, 1858, 1339-1349, 2016)。</p>		
		
<p>図. アルギニンペプチドの細胞膜透過効率を制御する物理化学的因子. 硫酸化グリコサミノグリカンへの結合に伴うエンタルピー変化が大きいアルギニンペプチドは、高い細胞膜透過性を示すことが明らかとなった。</p>		