

(様式 1-1)

提出日：2023 年 5 月 16 日

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：長谷川 功紀

所属機関名・部局名・職名：福島県立医科大学・保健科学部診療放射線科学科・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

ペプチドリガンドを用いた診断・治療薬剤の開発

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：北條 裕信 (研究室名：蛋白質有機化学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

【背景および目的】

EGFR (上皮成長因子受容体) は肺癌や胃癌、大腸癌において過剰発現が見られ、重要な治療標的と考えられている。すでに EGFR に対してはチロシンキナーゼ阻害剤が開発され、臨床使用されている。しかし、薬剤耐性の問題や、変異型 EGFR への効果が乏しいことなどが報告されており、新しい作用機序の薬剤開発が求められている。そこで本研究では、EGFR に結合性を有するリガンド EB 配列に細胞融解作用を持つ Lytic ペプチドを組み合わせた薬剤を設計し、その有効性を検討した。

【方法】

EB 配列と Lytic 配列を前後で組み合わせたペプチド、H-EB-Lytic-NH₂ および H-Lytic-EB-NH₂ の合成を行った。そこに薬剤評価を簡便に行うために FITC を N 末端へ修飾した。得られた FITC-EB-Lytic-NH₂ および FITC-Lytic-EB-NH₂ を用いて薬剤評価を行った。リコンビナント EGFR を 96 穴プレートに固定し、そこに薬剤を反応させ、FITC を定量することで結合親和性を評価した。

【結果】

合成の結果、FITC-Lytic-EB-NH₂ を得ることができた。しかし収率は低かった。質量分析の結果、EB に含まれる Met 由来の酸化体と想定される副生成物が含まれていた。そこで Met を Nle に置換した FITC-Lytic-EB(Nle)-NH₂ の合成を行った。また得られた FITC-Lytic-EB-NH₂ を用いてリコンビナント EGFR への結合能を評価した。その結果、強い結合能を示した。今後、合成した薬剤の結合能を順次評価する。また細胞の融解作用を評価する。