

1. 研究の概要とキーワード

ソマトスタチン(SS-14)は14アミノ酸残基からなり、S-S結合で架橋された環状ペプチドである。SS-14は成長ホルモンの分泌抑制のみならず種々のホルモンの分泌抑制や腫瘍細胞の成長を抑制することが知られている。SS-14誘導体であるTT232はホルモン分泌抑制活性を示さず腫瘍細胞成長抑制活性のみを示すことが示された。TT232を基本構造とした、経口投与可能な選択性を有する腫瘍細胞成長抑制ペプチドの探索を行っている。

Somatostatin-14: H-Ala-c(Cys-Lys-Asn-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys)-OH

Sandostatin: H-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol

TT232: H-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂

Designed peptides: X-Tyr-D-Trp-Y

2. 他の研究との相違点・新規な点

SS-14類似体として開発されたサンドスタチンは消化管ホルモン産生腫瘍の治療薬として上梓されている。しかしながら、このような化合物はホルモン分泌抑制活性を有し、さらに経口投与が困難で使用が限られている。一方、SS-14類似体であるTT232はホルモン分泌抑制活性を示さず腫瘍細胞成長抑制活性のみを示すことが明らかになっている。TT232を基本構造とし①小分子化、化学修飾、により③経口投与可能で、④ホルモン分泌抑制活性を示さず、腫瘍細胞成長抑制活性のみを示す化合物を得ようとする点が他の研究との相違点であり、新規な点である。

3. 内容

分子量500程度の低分子ペプチドを合成し、①腫瘍細胞成長抑制活性(Fig. 1.)、②神経原性炎症(neurogenic inflammation)抑制活性(Table. 1 & 2)を有する化合物を得ることができた。

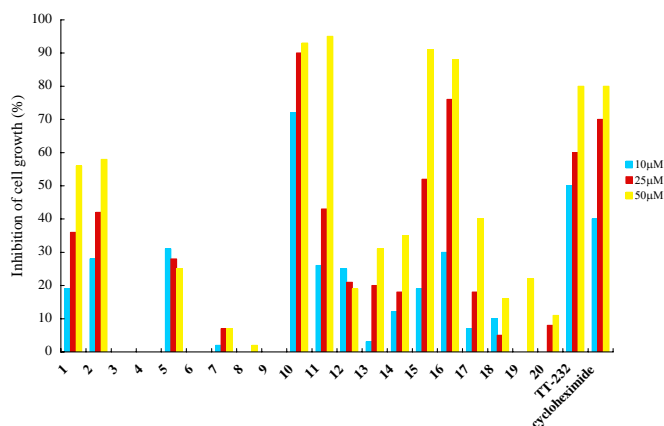


Fig.1. The antiproliferative activity on A431 cells

Table1. Inhibition of electrical field stimulation-Induced substance P release from rat trachea

compound	Inhibition of substance P release(%)
101	53.9
102	100
YO-31	67
YO-33	90

Table 2. Inhibition of acute neurogenic inflammation in the skin of the rat

compound	Evance blue (μg/g wet tissue)	Inhibition(%) (per os)
Control	217	0.0
101	167	22.5
102	182	18.0
YO-33	172	21.3

◇特許出願番号

A.Horvath, T.Vontus, J.Sepodi, Y. Okada, Y.Tsuda, A. Miyazaki, J. Szolcsanyi, Zs.Helyes, E.Pinter, Gy.Keri. Novel peptides and amino acid derivatives, pharmaceutical compositions containing same and use of these compounds. Hungarian patent application, HU/0728989, 2007.

氏名 津田 裕子
所属 神戸学院大学薬学部、ライフサイエンス産学連携研究センター(LSC)

◇専門分野

- 薬品化学
- ペプチドおよびタンパク質科学

◇研究歴および代表的研究論文, 特許

トロンビン阻害剤の合成研究

65アミノ酸残基からなるヒルジンのアミノ酸配列を基に、トロンビンの活性中心と負電荷に富んだエキソサイトの双方に結合する二機能性トロンビン阻害剤を開発した。

Y. Konishi, Z. Szewczek, Y. Tsuda: Bivalent thrombin inhibitors. U. S. Patent No. 6127337, 2000.

血漿カリクレイン阻害剤の開発

血漿カリクレイン(PK)は内因系凝固、線溶およびキニン系に密接な関係をもつ重要な酵素である。得られたPK阻害剤(Fig. 2)は特異的にPKを阻害し、PKの凝固線溶系における役割を検討するために使用されている。

K. Wanaka, Y. Okada, Y. Tsuda, S. Okamoto, *et al.* Synthesis of trans-4-aminomethylcyclohexanecarbonyl-L- and D-phenylalanine-4-carboxymethylanilide and examination of their inhibitory activity against plasma kallikrein. *Chem. Pharm. Bull.*, 40(7), 1814-1817, 1992.

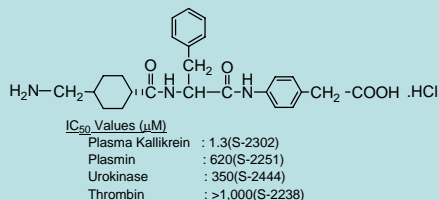


Fig. 2. PK specific inhibitor (PKSI-527)

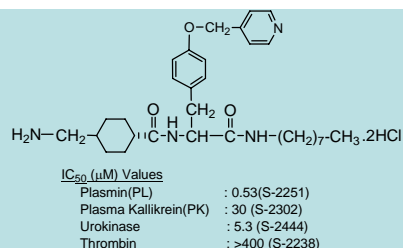


Fig. 3. Plasmin specific inhibitor(YO-2)

プラスミン阻害剤の開発と応用

プラスミン阻害剤YO-2(Fig. 3)を得、YO-2の抗腫瘍活性について、B6RV2を用いて検討中である。

Y. Okada, Y. Matsumoto, Y. Tsuda, S. Okamoto, *et al.* Development of plasmin-selective inhibitors and studies of their structure-activity relationship. *Chem. Pharm. Bull.*, 48(2), 184-193, 2000.

B. Szende, Y. Okada, Y. Tsuda, G. Keri, *et al.* A novel plasmin-inhibitor inhibits the growth of human tumor xenografts and decreases metastasis number. *in vivo*, 16, 281-286, 2002.

非天然型アミノ酸を用いたオピオイド受容体リガンドの分子設計

副作用の少ない鎮痛ペプチドを目指し、オピオイド受容体リガンドの探索を行っている。

Y. Okada, Y. Tsuda, L. H. Lazarus, *et al.* Unique high-affinity synthetic mu-opioid receptor agonists with central- and systemic-mediated analgesia. *J. Med. Chem.*, 46(15), 3201-3209, 2003.

T. Li, K. Shiotani, A. Miyazaki, Y. Tsuda, L. H. Lazarus, Y. Okada, *et al.* Bifunctional [2',6'-dimethyl-L-tyrosine¹]endomorphin-2 analogues substituted at position 3 with alkylated phenylalanine derivatives yield potent mixed mu-agonist/delta-antagonist and dual mu-agonist/delta-agonist opioid ligands. *J. Med. Chem.*, 50(12), 2753-2766, 2007.

Y. Okada, Y. Tsuda, S. D. Bryant, L. H. Lazarus. Opioid derivative, U. S. Patent Publication No. US 2003/0171302 A1, 2003.