

# 協働性発現を目指した 多機能型キメラペプチドの探索

氏名 宮崎 杏奈

所属 薬学部 分子薬学部門

## 1. 研究の概要とキーワード

近年の寿命の高齢化に加え、循環器疾患、自己免疫疾患や癌など社会環境の多様化に伴う精神神経系の疾患が多発する傾向が見られ、病気の原因が外因性のものから内部環境の乱れによる内因性のものへと変化してきています。その結果、ペプチドやタンパク質等の内因性因子を利用する治療法が注目されており、副作用の少ないペプチド性医薬品は臨床の場において大変期待されています。中でも抗癌剤は、癌による死亡率1位の現在において最も活躍する医薬品の一つと言えるでしょう。そこで本研究では、「臨床適応を目指した強力なペプチド性抗腫瘍薬の開発」をテーマに、抗腫瘍効果を有するソマトスタチンアナログの構造活性相関研究を検討します。ソマトスタチンアナログは抗腫瘍薬はもとより、PET診断薬などにも用いられています。また最近では、アルツハイマー病とソマトスタチンとの関連性も報告されており、ソマトスタチンアナログの構造活性相関研究は医薬品開発において、現在最も注目を集めています。

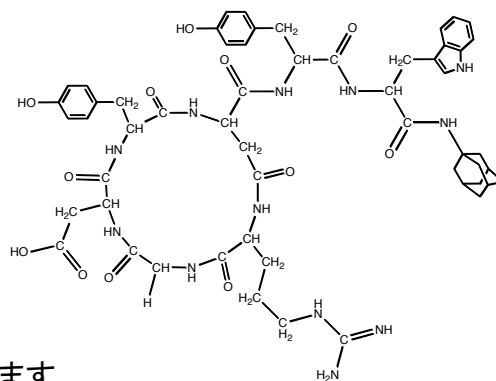
## 2. 他の研究との相違点・新規な点

これまでに報告されているソマトスタチンアナログは、その構造にジスルフィド結合を有しており、アミノ酸残基5〜10と比較的大きい環状分子がほとんどです。しかし、それらの構造活性相関研究では、生体内での安定性(酵素抵抗性)、細胞膜透過性や受容体サブタイプに対する選択性等を考慮したものはほとんどありません。本研究では、優れたペプチド性医薬品の開発のために、そのような問題点を念頭に置いた構造活性相関のアプローチを行います。また、ソマトスタチンが有する高い受容体結合能を活かしたドラッグデリバリーシステム(DDS)やファーマコフォアとしてのソマトスタチンアナログの開発にも取り組み、「効率よく正確に標的ガン細胞へ目的化合物を運ぶ」ことを目指しています。

## 3. 内容

これまでに報告されているソマトスタチンアナログのうちの一つであるTT-232は、ソマトスタチン様作用を示すことなく、強力な抗腫瘍活性を示すペプチドとして報告されました。その必須配列を基として、①非天然アミノ酸やピラジノン環(血液脳関門/細胞膜透過能を有する)の導入によるバイオアベイラビリティの向上

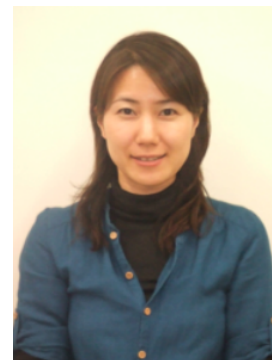
②化合物の小分子化による活性に必須とされるファーマコフォアの探索かつ、それに伴う構造活性相関研究 ③アポトーシス誘発ペプチドとして知られるRGDペプチドとのキメラペプチドの作製。つまりはソマトスタチン受容体を発現している標的ガン細胞へ選択的かつ効果的にアポトーシスを誘発することができますと考えられます。②で開発するソマトスタチンアナログは受容体結合能を有するだけでなく、抗腫瘍効果も併せ持つため、③に適用することで抗腫瘍活性における相乗効果をも期待する事ができます。



## 4. 研究の適用分野

本研究で得られる成果により、臨床適応可能な抗腫瘍薬やPET診断薬としての開発は言うまでもなく、DDSなどにおける強力なファーマコフォアツールとしても活躍が期待できます。冒頭に述べたように、ソマトスタチンは生体内において非常に重要な役割を果たす生体内ホルモンです。その薬理活性は多様であり、それぞれの受容体サブタイプにおける役割についてははっきりとわかっていません。ソマトスタチンに関する研究は医薬界の発展の一端を担う重要なテーマの一つでしょう。

氏名 宮崎 杏奈  
所属 薬学部 分子薬学部門



#### ◇研究歴

- ・海藻ヨレモク由来真菌からの抗腫瘍活性化合物の探索
- ・ピラジノン環を含むオピオイドミメティクスの合成と構造活性相関研究
- ・ピラジノン環を含むソマトスタチンアナログの合成とその抗腫瘍活性
- ・ソマトスタチンアナログの小分子化とその構造活性研究

#### ◇専門分野

- ・ペプチド合成化学

#### ◇代表的な研究論文

・**Anna Miyazaki**, Shoji Fukushima, Toshio Yokoi, Yoshio Okada, Gyongyi Bokonyi, Gyorgy Keri and Yuko Tsuda; The Antiproliferative Activities of Somatostatin Analogs on Various Tumor Cells; *Peptide Science* 2005, 199–200 (2006).

・**Anna Miyazaki**, Yutaka, Fujisawa, Kimitaka Shiotani, Yoshio Fujita, Tingyou Li, Yuko, Tsuda, Toshio Yokoi, Sharon D. Bryant, Lawrence H. Lazarus and Yoshio Okada; Studies on the Mechanism of 1, 2-Dihydropyrazin-2-one Ring Formation from Dipeptidyl Chloromethyl Ketone and Its Properties: Intermediate Deamination during Catalytic Hydrogenation; *Chem. Pharm. Bull.*, **53**(9), 1152–1158 (2005).

・**Anna Miyazaki**, Toshio Yokoi, Yoshifumi Tachibana, Riyo Enimoto, Eibai Lee, Gyongyi Bokonyi, Gyorgy Keri, Yuko Tsuda and Yoshio Okada; Design and synthesis of novel type somatostatin analogs with antiproliferative activities on A431 tumor cells; *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6323–6327 (2004).

・**Anna Miyazaki**, Yoshifumi Tachibana, Yuko Tsuda, Toshio Yokoi, Sharon D. Bryant, Lawrence H. Lazarus, Gyongyi Bokonyi, Gyorgy Keri and Yoshio Okada; Synthesis and Somatostatin Analogs and Their Antitumor Activities; *Peptide Science* 2003, 295–298 (2004).

#### ◇発明名称と特許出願番号

- ・"Novel peptides and amino acid derivatives, pharmaceutical compositions containing same and the use of these compounds"( in part by Hungarian patent HU/0728989)

#### ◇興味のある共同研究分野

- ・膜透過ペプチドを用いる細胞内導入技術に関する研究
- ・標的タンパク質の立体構造に基づく医薬分子設計
- ・自己集合化ペプチドを利用するDDSに関する研究

連絡先: 神戸学院大学産学連携研究センター事務局 松浦  
TEL 078-974-4606 FAX 078-974-4661 E-mail lsc@pharm.kobegakuin.ac.jp