

## 27 Arf6 シグナル伝達を標的とした革新的抗癌剤の開発

金保 安則

本研究は、腫瘍血管新生と癌転移を同時に抑制できる革新的抗癌剤の開発を目指して、これらの両現象を制御する低分子量 G 蛋白質 Arf6 を介するシグナル伝達機構を明らかにし、その共通分子機構をターゲットとして抗癌剤開発のための創薬リードペプチドを創出することを目的として行い、その結果、以下の結果を得た。Arf6 に特異的な GTPase-activating protein (Arf6 GAP) である ARAP3 は、上皮増殖因子受容体 (EGFR) がエンドサイトーシスにより蓄積するエンドソームにおいて Arf6 を不活性型へ変換することによりリン脂質キナーゼ PIP5K1A の活性化を解消して PI(4,5)P<sub>2</sub> 量を低下させ、その結果、EGFR の細胞膜へのリサイクリングを促進して浸潤仮足を形成することを明らかにした。この結果と、我々が以前に得た Arf6 の腫瘍血管新生における重要性から、 $\alpha$ -ヘリックス立体構造を固定化した約 35 アミノ酸残基からなるデノボペプチドのファージ表層提示ライブラリーを用いて、Arf6 に特異的に結合してその活性化を阻害するペプチドのスクリーニングを行った。その結果、Arf6 に特異的に結合する 29 種類のペプチドを同定した。これらのペプチドのうち、1つのペプチドが Arf6 の活性化を特異的に阻害することを見出し、抗癌剤開発へと繋がる創薬リードペプチドの創出に成功した。

ペプチド P76 は ARF6 の活性化を特異的に抑制する

