

<p>90 ペプチド脂質の自己組織化による新規抗ガン活性の創出</p>	<p>丸山 達生</p>
-------------------------------------	--------------

【目的】 本研究では、精密に分子設計したペプチド脂質分子がガン細胞に選択的に取り込まれ、細胞内でファイバー状の自己組織体を形成し（細胞質をゲル化）、この自己組織体が顕著な抗ガン活性を発揮するという全く新しい抗ガン活性システムの実証を目指した。従来の生理活性・薬理活性物質は、化合物の分子が単体で薬理活性を示していた。本研究では、単一分子では特段の薬理活性を示さないが、ガン細胞の中でペプチド脂質分子が集合化し、物理的に大きな組織体（ μm スケール）をつくることで初めて抗ガン活性を示すという新しい薬理活性コンセプトを目指した（図1）。

【方法】 分子構造の異なるペプチド脂質各種をペプチド固相合成により合成した。合成したペプチド脂質の自己組織化能は緩衝液のゲル化により検証した。ペプチド脂質の細胞毒性は、MTT アッセイにより数種のガン細胞と正常細胞を用いて評価した。細胞内でのペプチド脂質の局在化は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

【結果】 本研究では、ペプチド脂質の自己組織化（ゲル化）を封印した分子設計を行い、特定の刺激に応じてその封印を解き、自己組織化（ゲル化）が進行するように分子をデザインした。特定の刺激として、「ガン細胞が過剰に分泌する酵素 MMP-7」と「一部のガン細胞内低 pH 環境」を選択し、これにตอบสนองして自己組織化し、ガン細胞内でゲルを形成し死滅させることを狙った。MMP-7 にตอบสนองしてゲル化するペプチド脂質を作製したところ、MMP-7 を多く分泌しているガン細胞に対してより強い毒性を示し、ガン細胞選択的に死滅させることに成功した。ガン細胞への取り込み挙動も観察され、またガン細胞内でペプチド脂質が自己組織体を形成し、細胞質の流動性が顕著に低下していることも強く示唆された。このことから、細胞内での合成分子の自己組織化制御に成功し、またこれを利用してガン細胞選択的に殺傷可能であることが明らかになった。また本研究では、一部のガン細胞の細胞内 pH が正常細胞のそれよりわずかに低いことに着目し、このわずかに低い pH にตอบสนองして自己組織化（ゲル化）するペプチド脂質の開発を行った。その結果 pH 7 以上ではゲル化せず、pH 7 以下でゲル化するペプチド脂質の開発に成功した。このペプチド脂質を、細胞内 pH のわずかに異なる 4 種の培養細胞に添加したところ、細胞内 pH が低い細胞（HEK293、HeLa 細胞）に対してこのペプチド脂質が選択的な細胞毒性を示すことが判明した。このペプチド脂質の細胞取り込み挙動も確認されており、細胞内にてペプチド脂質の自己組織化体が形成し、これが細胞機能に重大な損傷を与えていることが示唆された。以上の検討より、特定の疾患細胞の刺激にตอบสนองして自己組織化するペプチド脂質を適切に設計することで、疾患細胞選択的な毒性（ここではガン細胞選択的抗ガン活性）を発現させることに成功した。本研究で提案する抗ガン活性は従来と全く異なる作用機序であることから、新たな薬理機構の提案につながると期待される。

本研究で提案する“ペプチド脂質分子の自己組織化による選択的抗ガン活性”

