

解禁日時:平成30年6月1日(金)午前2時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年5月29日

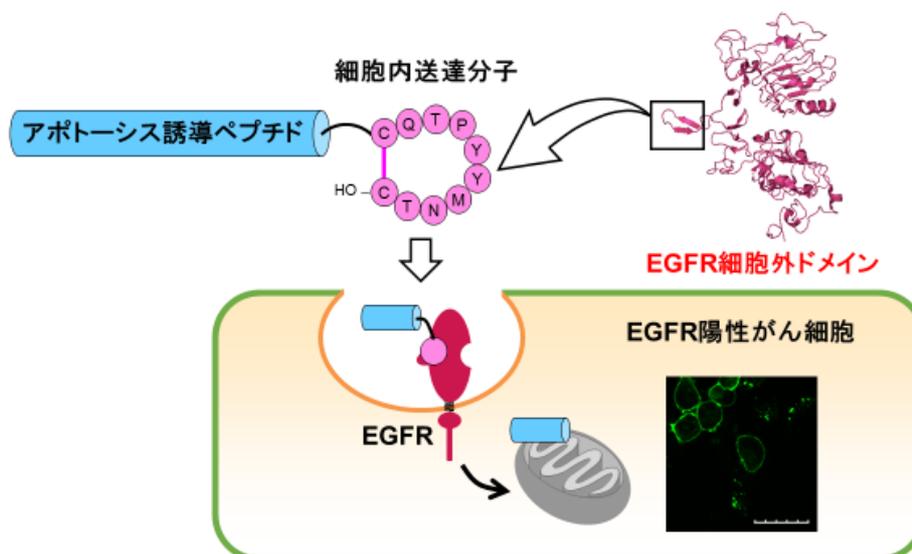
国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「上皮成長因子受容体二量体化アームを用いて抗がん剤の細胞内送達に成功」 — がん細胞選択的な薬物送達システムの開発 —

#### 【ポイント】

- 複数種のがん細胞に過剰発現する上皮成長因子受容体(EGFR)の二量体化アーム構造を基に環状ペプチドを設計し、EGFR陽性がん細胞への薬剤送達が可能になることを示しました。
- 他の抗がん剤をがん細胞へ送達することが可能になるとともに、抗がん剤の副作用軽減への道が開かれました。
- 選択性の高いがんの新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所メディカルケミストリー分野玉村啓和教授の研究グループは、いくつかの種類のがん細胞に過剰発現している上皮成長因子受容体(EGFR)の二量体化アーム構造を基に設計した環状ペプチドを細胞内送達分子として利用し、アポトーシス誘導ペプチドをEGFR陽性がん細胞へ送達することに成功しました。この成果は、がん細胞を標的とした薬物送達システム(DDS)に有用であると考えられます。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、アメリカ化学会誌 Bioconjugate Chemistry(バイオコンジュゲートケミストリー)に、2018年5月31日午後1時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。



## 【研究の背景】

上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor; EGF) 受容体 (EGFR) は、チロシンキナーゼ型の膜タンパク質であり、多くのがん細胞において過剰に発現しています。その無秩序な活性化 (自己リン酸化) は細胞の異常増殖に関与していることから、抗がん薬開発において EGFR は重要な標的分子であります。実際に、細胞外のアゴニスト結合部位を標的とした抗体医薬や細胞内のチロシンキナーゼ阻害薬が開発されています。細胞表面に存在する EGFR は、抗体 (Cetuximab) やペプチド性リガンドなどが細胞外領域に結合した場合に、非活性型の状態で細胞内に内在化することが知られています。このような受容体介在性エンドサイトーシスはがん細胞に対して薬剤を効率的に送達する手法へと利用できます。EGFR を標的としたいくつかのペプチド性リガンドが報告されていますが、これらは直鎖状ペプチドであるためプロテアーゼによる消化・分解を受けやすく、さらに軽微な EGF 様の作用が見られるため薬物送達分子としての使用には限界があります。このような欠点を克服できれば、EGFR 陽性がん細胞を標的としたがん治療に応用できる優れた薬物送達分子を創出できると考えられます。

## 【研究成果の概要】

玉村研究グループは、EGFR の細胞外領域に存在する「二量体化アーム」と呼ばれるループ構造に着目し、この構造をミミックする新規環状デカペプチド CQTPYYMNTC (1) を設計、合成し、キナーゼ活性阻害活性を有することを見出しています。このペプチド 1 について EGFR 陽性がん細胞に対する細胞内薬物送達分子としての機能を評価し、それを利用したより効果的なアポトーシス誘導分子の創出を検討しました。siRNA による EGFR のノックダウンの実験で、EGFR の発現レベルとペプチド 1 の細胞内取り込み量の間には正の相関が見られたことから、ペプチド 1 の EGFR に対する選択性が確認されました。単独では細胞膜不透過性であるが、細胞内に導入された場合に細胞のアポトーシスを誘導するペプチド (proapoptotic domain peptide; PAD, [KLAKLAK]<sub>2</sub>) をペプチド 1 の N 末端にペプチド性リンカーを介して連結させたコンジュゲートペプチド 2 を設計しました。リンカー部分は、がん細胞において高発現しているリソソーム内酵素カテプシン B によって認識・切断される 4 残基のアミノ酸配列 (GFLG) を用いました。EGFR 陽性がん細胞 A549 を用いて、細胞の生存率を評価した結果、ペプチド 2 を処理した場合には、濃度依存的に細胞の生存率が減少しました。しかし、PAD ペプチドのみでは、細胞に対する影響は見られませんでした。すなわち、リソソーム内において切断されるアミノ酸配列をリンカーとして用いたことで、細胞内に導入されたペプチド 2 がペプチド 1 と PAD に分割され、細胞質中に放出された PAD がアポトーシスを誘導しました。以上の結果より、環状ペプチド 1 はがん細胞に存在する EGFR を標的とした「細胞内薬物送達分子」として機能し、これを利用したコンジュゲートペプチド 2 はがん細胞選択的なアポトーシス誘導分子に応用できることがわかりました。

## 【研究成果の意義】

玉村研究グループが見出した環状ペプチドは、がん細胞において過剰に発現している EGFR を標的としたキ

ナーゼ活性阻害剤および細胞内薬物送達分子として機能することが明らかとなり、本研究成果は EGFR 陽性がん細胞を標的としたがんの治療に貢献できると考えられます。他の抗がん剤をがん細胞へ送達することができれば、その抗がん剤の副作用軽減が可能になり、選択性の高いがんの新規治療法開発への応用が期待できます。

### 【論文情報】

**掲載誌:** Bioconjugate Chemistry

**論文タイトル:** Delivery of a Proapoptotic Peptide to EGFR-Positive Cancer Cells by a Cyclic Peptide Mimicking the Dimerization Arm Structure of EGFR

### 【研究者プロフィール】

玉村 啓和 (タマムラ ヒロカズ) Tamamura, Hirokazu

東京医科歯科大学

メディシナルケミストリー分野 教授

#### ・研究領域

創薬化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジー、有機化学



### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野 氏名玉村啓和(タマムラヒロカズ)

TEL:03-5280-8036 FAX:03-5280-8039

E-mail:tamura.mr@tmd.ac.jp

#### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp