

令和5年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

| 氏名       | 所属・職名   |             | 助成金額                         |
|----------|---|-------------|------------------------------|
| 中尾 裕之    | 学術研究部薬学・和漢系 助教  |             | 1,000,000 円                  |
| 研究課題名    | 細胞膜フリップフロップ促進ペプチドによる細胞貪食誘導  |             |                              |
| 研究の概要    | <p>がん組織にはマクロファージが集積していることが知られているが、がん細胞は免疫チェックポイントによりマクロファージからの貪食を免れている。細胞膜において内層と外層の脂質移動(フリップフロップ)を促進されると、リン脂質ホスファチジルセリン(PS)が細胞表面に露出し、マクロファージへの貪食シグナルとなる。人為的に細胞膜フリップフロップを促進できれば、PS を露出したがん細胞が周囲のマクロファージによって消化される、という新たな治療法の開発に繋がる。本研究では、応募者が独自に見出したペプチド配列をさらに改良し、細胞に添加することで細胞膜の PS を露出させ、細胞貪食を誘導するペプチドの開発を目的とする。</p>  |             |                              |
| 研究の成果    | <p>モデル細胞膜としてリポソームを用いて、脂質膜に添加したペプチドの構造・活性を評価した。いずれのペプチドも<math>\alpha</math>ヘリックス構造を形成し、PS のフリップフロップを促進した。膜貫通領域の親水性残基数が多いペプチドほど、高い活性を示した。細胞試料としてHEK293 を用いて、ペプチドの局在・活性を評価した。モデル系と同様に、親水性残基数の多いペプチドほど PS 露出を誘導したことから、ペプチドが直接フリップフロップを促進することで PS 露出が引き起こされることが示唆された。共焦点顕微鏡から最も活性の高いペプチドが細胞表面に局在していることを明らかにした。また、がん細胞株である、HeLa、HepG2、Jurkat 細胞においてもペプチドが PS 露出を誘導することを確認した。今後は、がん細胞選択的に挿入されるペプチドの開発、マクロファージの貪食実験を進めたいと考えている。</p>   |             |                              |
| 研究成果発表状況 | <p>学会発表</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 清水裕道, <u>中尾裕之</u>, 池田恵介, 中野実, ホスファチジルセリン露出ペプチドの開発, 第 44 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2023 年 10 月</li> <li>2. 加藤杏南, <u>中尾裕之</u>, 池田恵介, 中野実, 脂質スクランブリングペプチドにより出芽した細胞外小胞の解析, 日本膜学会第 45 年会・膜シンポジウム 2023 合同大会, 2023 年 11 月</li> <li>3. <u>中尾裕之</u>, 清水裕道, 木村優介, 池田恵介, 中野実, 脂質スクランブリングペプチドによる細胞非選択的な PS 露出誘導, 日本膜学会第 45 年会・膜シンポジウム 2023 合同大会, 2023 年 11 月</li> <li>4. 清水裕道, <u>中尾裕之</u>, 池田恵介, 中野実, フリップフロップ促進ペプチドによるホスファチジルセリン露出誘導, 日本薬学会北陸支部第 135 回例会, 2023 年 11 月</li> <li>5. <u>中尾裕之</u>, 細胞膜の脂質非対称性を崩壊させる人工ペプチドの開発, Toyama Academic GALA 2023, 2023 年 11 月</li> </ol> |             |                              |
| 経費の執行状況  | 区分  | 執行額(円)      | 備考                           |
|          | 物品 (消耗品)  | 1,000,000 円 | 生化学実験試薬、ペプチド合成試薬、実験器具類を購入した。 |