

がん原因タンパク質 Bcl-2 の機能阻害を目的とした Stapled ペプチド修飾シリカナノ粒子の開発

(東工大生命理工) ○茂木 陸・宮地 輝・三原 久和・堤 浩

Stapled peptide-modified silica nanoparticles for inhibition of Bcl-2 (*School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*) Riku Motegi, Akira Miyaji, Hisakazu Mihara, Hiroshi Tsutsumi

Bcl-2, one of the apoptosis suppressor proteins, is overexpressed in cancer cells and avoids apoptosis by binding to apoptosis-promoting factors and inhibiting their functions. Therefore, Bcl-2 has attracted attention as one of the targets for drug discovery. Since Bcl-2 binds strongly to the BH3 domain of helix-rich apoptosis-promoting proteins, high affinity and specificity are required for Bcl-2 inhibitors. In this study, the helix peptide sequence required for binding to Bcl-2 was selected from the Bim protein, which has been reported to bind Bcl-2, and the helix structure was fixed by chemical modification to form the stapled peptide (stapled Bim BH3). The interaction between the fluorescently labeled Bim BH3 peptide and Bcl-2 was analyzed. Next, the binding ability of unlabeled Bim BH3 peptide and stapled Bim BH3 peptide to Bcl-2 was evaluated by competitive inhibition experiments. In addition, to improve the Bcl-2 inhibitory activity of the stapled peptide by multivalency effect, stapled Bim BH3 was integrated on silica nanoparticles.

Keywords : *Bcl-2; Stapled peptide; Silica nanoparticles; Multivalent effect*

Bcl-2 はがん細胞で過剰発現するアポトーシス抑制タンパク質の 1 つであり、アポトーシス促進因子に結合してその機能を阻害することでアポトーシスを回避する。そのため、Bcl-2 は創薬標的の 1 つとして注目されている。Bcl-2 は α ヘリックス構造に富んだアポトーシス促進タンパク質の BH3 ドメインに非常に強く結合するため、Bcl-2 阻害剤には高い親和性と特異性が求められる。本研究では、Bcl-2 と結合することが報告されている Bim タンパク質から結合に必要な α ヘリックスペプチド配列を抽出し、化学修飾により α ヘリックス構造を固定化した stapled ペプチド (stapled Bim BH3) を設計・合成した。蛍光標識した Bim BH3 ペプチドと Bcl-2 との相互作用を解析した。次に、非標識の Bim BH3 ペプチドおよび stapled Bim BH3 ペプチドの Bcl-2 に対する結合能を競合阻害実験により評価した。さらに、多価効果による Bcl-2 阻害能の向上を目的として、stapled Bim BH3 ペプチドを修飾したシリカナノ粒子を調製した。