

## 自己評価報告書

平成 23年 5月 17日現在

機関番号：82112

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008 ~ 2012

課題番号：20380039

研究課題名 (和文) 昆虫由来生理活性物質を利用した新規抗ガン剤開発のための基礎研究  
研究課題名 (英文) Basic study on the development of novel anticancer drugs utilizing bioactive substances from insects

研究代表者

山川 稔 (YAMAKAWA MINORU)

独立行政法人農業生物資源研究所 昆虫科学研究領域 特任上級研究員

研究者番号：30183677

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農学、応用昆虫学

キーワード：昆虫利用・機能開発

## 1. 研究計画の概要

本研究の目的は、従来の抗ガン剤とは全く作用機構の異なる新規抗ガン剤開発のための基礎的知見を得ることである。そのために

(1) 昆虫由来抗微生物タンパク質改変ペプチドの抗ガン作用の解明と (2) 昆虫由来新規抗ガン活性物質の探索の二つの課題について研究を進めている。この二課題の研究遂行を通じ、新規抗ガン剤開発のためのシーズを得る。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 昆虫由来抗微生物タンパク質の改変ペプチドのガン細胞増殖抑制と形態変化に与える影響を調べた。その結果、D型改変ペプチドBがマウス骨髄腫に対し強い増殖抑制活性を示すことが明らかとなった。電子顕微鏡観察からこのペプチドによる明らかな細胞膜破壊が観察された。次に、このペプチドはマウス骨髄腫の細胞膜に直接作用し膜の脱分極を引き起こすことが明らかとなった。この現象はガン細胞表面に存在するマイナス電荷をもつホスファチジルセリンとペプチドのプラス電荷の静電的引き合いに起因することが証明された。

(2) 従来のD-ペプチドCのC末端にアルギニン残基8個を付け加え細胞膜を通過し細胞内へ移行できる新規ペプチドC2を合成した。このペプチドはD-ペプチドCに比べガン細胞増殖抑制効果が高く、細胞内へ移行しミトコンドリア膜を破壊し膜ポテンシャルを消失させることが明らかになった。さらに、この膜破壊は電子顕微鏡による形態的観察からも実証された。

(3) ドラッグデリバリーシステムを用いて、改変ペプチドに膜透過機能とガン細胞指向

機能を付与し、ガン細胞特異的な薬物輸送と抗ガン活性を調べた。その結果、環状型RGD-改変ペプチド複合体は、細胞表面のインテグリン $\alpha V\beta 3$ の発現が多いヒト血管上皮細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアの膜電位の消失を引き起こすのに対し、インテグリン $\alpha V\beta 3$ の発現が少ない細胞には取り込まれず、ミトコンドリアは正常状態を保った。このことからこのペプチド複合体は新規抗ガン剤・新規抗血管新生治療薬の可能性を秘めていることが明らかとなった。

## 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

平成20年~22年度の3年間は昆虫由来抗微生物タンパク質の改変と抗ガン作用の解明を行ってきており当初の計画通り進んでいる。

## 4. 今後の研究の推進方策

平成23年~24年度は当初の計画通りこれまで調べられていない新しい昆虫種に含まれる新規抗ガン物質の分離・精製と構造解析及び作用機構の解明を行う予定である。

(1) タカサゴシロアリの粉砕物から種々の培養ガン細胞の増殖を抑制すると共に正常細胞の増殖を抑えない物質を分離・精製する。その後、この物質を物理・化学的手法を用いて構造を決定する。その構造に基づきこの物質を化学合成し、増殖が抑制されるガン細胞をスクリーニングすると共にその作用メカニズムを明らかにする。

(2) ヨコズナカメムシの粉砕物から上記と同様な方法で新規抗ガン物質の分離・精製を行う。さらに、その構造を決定し、作用機構を解明する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1)Iwasaki, T., Ishibashi, J., Saido-Sakanaka, H., Tanaka, H., Sato, M., Asaoka, A., Taylor, D. and Yamakawa, M.

Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface.

Peptides 30 (2009) 660-668. (査読あり)

2) Iwasaki, T., Ishibashi, J., Saido-Sakanaka, H., Tanaka, H., Sato, M., Asaoka, A., Taylor, D. and Yamakawa, M.

Antibacterial and anticancer activity of diastereomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins.

Peptide Science 2007 (2008) 79-82. (査読あり)

3) Iwasaki, T., Ishibashi, J., Kubo, M., Taylor, D. and Yamakawa, M.

Multiple functions of short enantiomeric peptides based on beetle defensins.

Biosci. Biotechnol. Biochem. 73 (2009) 683-687. (査読あり)

4) Iwasaki, T., Ishibashi, J., Tanaka, H., Sato, M., Asaoka, A., Taylor, D. and Yamakawa, M.

Multi-target of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins.

Peptide Science 2008 (2009) 51-59. (査読あり)

5) 山川稔、岩崎崇、石橋純

昆虫抗微生物ペプチドを用いた生体防御研究—改変ペプチドの抗菌・抗ガン活性と作用機構—

感染・炎症・免疫 40 (2010) 6-15. (査読なし)

[学会発表] (計 5 件)

1)Iwasaki, T., Yamakawa, M. *et al.*

Multi-target of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins.

日本ペプチド学会 2008年10月29日 東京

2)岩崎崇、山川稔ら

カプトムシディフェンシン由来改変ペプチドのマルチターゲット

第41回若手ペプチド夏の勉強会 2008年8月4日 京都

3)岩崎崇、山川稔ら

カプトムシディフェンシン由来改変ペプチドの多機能解析

平成21年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会

2009年3月21日 東京

4)Iwasaki, T., Yamakawa, M. *et al.*

Multi-target of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins

2009 Keystone Symposia 2009年3月29日  
カナダ、ウィスラー

5)Iwasaki, T., Yamakawa, M. *et al.*

Mitochondria disruptive 9-mer peptides conjugated with tumor homing domain: cyclic RGD motif

第46回ペプチド討論会 2009年11月4~6日 北九州市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：新規ビフェニール化合物

発明者：亀山真由美、石橋純、山川稔、米田泰崇、吉田充

権利者：農業生物資源研究所、食品総合研究所

種類：特許

番号：2010-164384

出願年月日：平成22年7月21日

国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]