

ブフォリン2の効率的膜透過機構の解明と
細胞内薬物導入ベクターとしての応用

課題番号 14572091

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))
研究成果報告書



研究代表者 松崎勝巳

(京都大学大学院薬学研究科 教授)

科研

2004

235

は し が き

ヒトを含むあらゆる動物および植物から 500 種以上の抗菌性ペプチドが単離され、これらは先天性免疫機構に重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。アフリカツメガエル由来のマガイニン 2 に代表されるように、多くの抗菌性ペプチドは細菌の細胞膜を標的とし、その透過性を亢進させることによって殺菌効果を発揮する。しかし、アジアヒキガエル由来のブフォリン 2 は、ほとんど膜傷害を引き起こすことなく効率的に膜を透過し、細胞内に容易に進入して DNA や RNA と結合し抗菌力を発揮すると考えられている。

本研究は、ブフォリン 2 の効率的膜透過機構を解明し、さらにこの特性を利用して、細胞内に薬物を導入するためのベクターとして応用することを目的とした。まず、ブフォリン 2 は基本的にマガイニン 2 同様のペプチド—脂質超分子複合体ポアを形成するが、短い両親媒性ヘリックスに多くの正電荷が集中するため、静電反発によってポアが著しく不安定化するため、膜損傷なく効率的に膜透過できることを明らかにした。ついで、薬物モデルとして蛍光色素を結合させたブフォリン 2 誘導体を用い、ヒト細胞との相互作用を検討した結果、エネルギー代謝阻害剤や温度の影響を受けず、ペプチドを細胞内に導入できることを見だし、さらに本ペプチドの毒性がきわめて低いことから、細胞内薬物導入ベクターとして有用であることを明らかにした。

以上のように、本研究は科学研究費補助金を受けて、当初目的の成果を挙げることができた。

研 究 組 織

研究代表者：松崎勝巳（京都大学大学院薬学研究科 教授）

交付決定額

（金額単位：千円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合 計 |
|----------|-------|------|-------|
| 平成 14 年度 | 1,500 | 0 | 1,500 |
| 平成 15 年度 | 1,400 | 0 | 1,400 |
| 平成 16 年度 | 1,000 | 0 | 1,000 |
| 総 計 | 3,900 | 0 | 3,900 |

研 究 発 表

(1) 学会誌等

Tachi, T., Epand, R. F., Epand, R. M., and Matsuzaki, K.

"Position-Dependent Hydrophobicity of the Antimicrobial Magainin Peptide Affects the Mode of Peptide-Lipid Interactions and Selective Toxicity"

Biochemistry 41, 10723–10731 (2002).

Takeshima, K., Chikushi, A., Lee, K.-K., Yonehara, S., and Matsuzaki, K.

"Translocation of Analogues of the Antimicrobial Peptides Magainin and Buforin across Human Cell Membranes"

J. Biol. Chem. 278, 1310–1315 (2003).

Kobayashi, S., Chikushi, A., Tougu, S., Imura, Y., Nishida, M., Yano, Y., and Matsuzaki, K.

"Membrane Translocation Mechanism of the Antimicrobial Peptide Buforin 2"

Biochemistry 43, 15610–15616 (2004).

Guerrero, E., Saugar, J. M., Matsuzaki, K. and Rivas, L.

"Role of Positional Hydrophobicity in the Leishmanicidal Activity of Magainin 2"

Antimicrob. Agents Chemother. 48, 2980–2986 (2004).

(2) 口頭発表

小林聖枝、筑紫亮儀、当具史帆、井村雄一、西田稔、矢野義明、松崎勝巳

「抗菌性ペプチドブフォリン2の脂質膜透過機構」

第26回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、東京、平成16年11月25-26日