

R8-Cys ペプチド鎖を持つシクロデキストリンの特異な細胞毒性の発現

(同志社大理工¹⁾) ○中川 拓¹・毛 齊悦¹・中上 敦貴¹・小寺 政人¹・北岸 宏亮¹

Specific cytotoxicity of cyclodextrin bearing R8-Cys peptide (¹*Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*) ○Taku Nakagawa,¹ Qiyue Mao,¹ Atsuki Nakagami,¹ Masahito Kodera,¹ Hiroaki Kitagishi¹

Cyclodextrin (CD) modified with the cell permeable peptide R8 (R8-CD) exhibits low cytotoxicity and efficient membrane permeability¹⁾. On the other hand, R8-Cys-CD, which incorporates cysteine, shows high cytotoxicity against HeLa cells ($IC_{50} = 49 \mu M$).

In this study, we synthesized new CD derivatives, including Cys-R8-CD with altered Cysteine modification sites and derivatives with other amino acids inserted, and investigated the mechanism about the unique cytotoxic expression of R8-Cys-CD. In the MTT assay for measuring survival rates, the three CD derivatives bearing the R8-Cys peptide chain exhibited higher cytotoxicity compared to R8-CD^{Me} (Fig. 1). The cytotoxicity of the three types of CDs varied depending on the position of the Cys residue introduction, and R8-Cys-CD, which has the structure where the Cys residue is closest to the CD, exhibited the highest toxicity. When the R8-Cys peptide chain alone and CD complexes formed with water-soluble porphyrin (TPPS), which is strongly incorporated into CD, similarly measured, their condition observed no cytotoxicity. These results suggest that the inclusion function of the CD cavity and the reactivity of the Cys residue cooperatively exhibit specific cytotoxicity.

Keywords : Cyclodextrin; Octa arginine; Cell permeable peptide; Cytotoxicity; Cysteine

シクロデキストリン(CD)に膜透過性ペプチド(R8)を修飾した R8-CD^{Me} は細胞毒性が低く、効率的な膜透過性を示す¹⁾。一方、システインを導入した R8-Cys-CD^{Me} は HeLa 細胞に対して高い細胞毒性を示す($IC_{50} = 49 \mu M$)。

本研究では、Cys の修飾位置を変えた Cys-R8-CD^{Me} や他のアミノ酸を挿入した CD 誘導体を新たに合成し、R8-Cys-CD^{Me} による特異な細胞毒性発現の機構について検討した。MTT assay による生存率測定では、R8-CD^{Me} と比較して R8-Cys ペプチド鎖を持つ 3 種の CD は高い細胞毒性を示した (Fig. 1)。細胞毒性は Cys の導入位置によって変化し、CD と近い位置に Cys を導入した R8-Cys-CD^{Me} の毒性が最も高かった。また、R8-Cys ペプチド鎖単体や CD に強く包接される水溶性ポルフィリン(TPPS)を共存させた条件下で細胞毒性を同様に測定したところ細胞毒性が見られなかったことから、CD 空洞への包接作用と Cys 残基の反応性が協同的に働くことにより、特異な細胞毒性を発現することが示唆された。

1) Nakagami, A.; Mao, Q.; Gouhier, G.; Arima, H.; Kitagishi, H. *ChemBioChem* 2021, 22, 2629–2635.

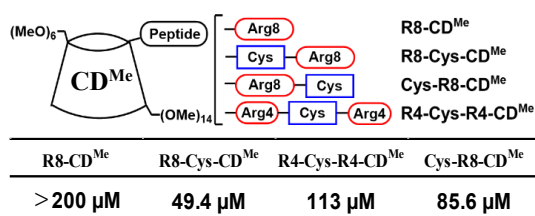


Fig. 1. IC_{50} values of R8-CD^{Me}, R8-Cys-CD^{Me}, R4-Cys-R4-CD^{Me} and Cys-R8-CD^{Me} to HeLa cells.