

# 28L-am05S

ペプチドの多様な立体配座を模倣する配座制御型ペプチドミメティクスの創製  
○水野 彰<sup>1</sup>, 渡辺 瑞貴<sup>1</sup>, 亀田 倫史<sup>2</sup>, 山田 静雄<sup>3</sup>, 東田 陽博<sup>4</sup>, 有澤 光弘<sup>1</sup>,  
周東 智<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院薬, <sup>2</sup>産総研CBRC, <sup>3</sup>静岡県大薬, <sup>4</sup>金沢大院医薬保)

【目的】生理活性ペプチドの有する代謝的不安定性などの欠点を克服するべく、非ペプチド骨格を用いたペプチド模倣体（ペプチドミメティクス）の開発研究が精力的に行われてきた。ペプチドミメティクス開発における鍵は、ペプチドがその生理活性を発現する際にとる立体配座（活性配座）を模倣する非ペプチド骨格を創製することである。しかしながら、ペプチドの有する高い立体配座自由度のため、模倣すべき活性配座は多くの場合不明であり、効率的に生理活性ペプチドをペプチドミメティクスへと変換することは容易ではない。我々は、ペプチドの多様な立体配座を模倣可能な非ペプチド骨格を開発することにより、効率的なペプチドミメティクス創製への方法論を確立することを目指した。

【方法・結果】テトラペプチドの中央ペプチド結合部をシクロプロパンで置換したシクロプロパン型ペプチドミメティクスを開発した。本ミメティクスは、シクロプロパンの構造特性（シス/トランス制御、二等分配座、シクロプロパン歪み）に基づき、テトラペプチドの屈曲したβターン構造から伸展したβストランド構造までの幅広い立体配座を模倣できる。本ミメティクスを活用し、効率的にペプチドの活性配座を探索することで、メラノコルチン受容体リガンドおよびオキシトシン受容体リガンドを現在までに創製した。

