

# 28S-am02S

選択的ヒト2型ニューロメジンU受容体ペプチドアゴニストの創製

○武田 康嗣<sup>1</sup>, 高山 健太郎<sup>1</sup>, 森 健二<sup>2</sup>, 田口 晃弘<sup>1</sup>, 薬師寺 文華<sup>1</sup>, 南野 直人<sup>2</sup>,  
宮里 幹也<sup>2</sup>, 寒川 賢治<sup>2</sup>, 林 良雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京薬大薬, <sup>2</sup>国循研セ)

【目的】ニューロメジンU (NMU) およびS (NMS) は、摂食抑制やエネルギー代謝亢進作用など多彩な作用を示す生理活性ペプチドであり、これらの作用に注目した抗肥満薬の創製が試みられている。哺乳類のNMUおよびNMSのC末端アミド化ヘプタペプチド (**1**, FLFRPRN-amide) 構造は完全に保存されており、NMU受容体 (1及び2型) の活性化に必須とされている。本ペプチドを基盤とした構造活性相関 (SAR) 研究の報告はいくつかあるが、ヒト受容体に対する選択的アゴニスト獲得のためのSARは未着手であった。そこで我々は、ヒトNMU受容体選択的アゴニストの創製を目指し、ペプチド誘導体のスクリーニングを実施した。

【方法】すべてのペプチド誘導体はFmoc固相合成法より合成し、そのアゴニスト活性は、受容体一過性発現HEK293細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度変動を指標に評価した。EC<sub>50</sub>値は、受容体安定発現CHO細胞を用いて同様に評価した。

【結果及び考察】アミド化ヘプタペプチド**1**のN末端(Phe)αアミノ基を除去した3-phenylpropionylヘキサペプチド**2**が、**1**と同等の有意なアゴニスト活性を示したことから、本ペプチド**2**をリードとして系統的なSARを展開した。まず、N末端に導入するアシル基の誘導を行った結果、3-(3-pyridyl)propionylヘキサペプチド**3**が1型受容体に、3-cyclohexylpropionylヘキサペプチド**4**が2型受容体に対する選択性を示した。更に、各アミノ酸残基の側鎖誘導を実施した結果を基に、ペプチド**4**をリードとしてヒト2型NMU受容体に高い選択性 (EC<sub>50</sub> = 6.4 nM) を示すヘキサペプチド**5**を獲得した。本ペプチド**5**は、1000 nM以下の濃度においてヒト1型NMU受容体をほとんど活性化しないことから、2型受容体依存的な活性を基盤とする創薬展開、あるいは内分泌研究の発展に貢献できるものと考えている。