

28S-am01S

ヒト 1 型ニューロメジン U 受容体に対する高活性ペプチドアゴニストの創製と代謝解析

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

【目的】ニューロメジン U (NMU) は摂食抑制ペプチドとして近年注目されており、本ペプチドを基盤とした抗肥満薬創製が期待されている。これまでに当研究室では、NMU の C 末端共通構造 **1** (H-Phe¹-Leu²-Phe³-Arg⁴-Pro⁵-Arg⁶-Asn⁷-NH₂) に着目した構造活性相関 (SAR) 研究を実施し、NMU 受容体 (1 型及び 2 型) 各々に選択的なペプチド性アゴニスト (6 残基) の創製に成功している。しかしながら、1 型選択的アゴニストの活性は、ヒト NMU (25 残基) に比べ 10 倍低い。そこで本研究では、1 型受容体を強力に活性化する新規アゴニストペプチドの創製を目指し、更なる SAR を実施すると共に、生体応用を指向した血清中での代謝物解析を実施した。

【方法】全てのペプチド誘導体は Fmoc 固相合成法により合成し、そのアゴニスト活性は受容体安定発現 CHO 細胞を用いたカルシウム動員アッセイにより評価した。ペプチド誘導体の代謝解析はラット血清を用い、固相カートリッジにより抽出したペプチドを逆相 HPLC により分離すると共に、MS 解析により代謝物を同定した。

【結果】上述の NMU の C 末端共通構造 **1** を基にした SAR により、H-Phe¹ をチエンルアセチル基、Leu² を Trp²、Phe³ を Phe(4-F)³ へ変換したペプチド誘導体 **2** (6 残基) が、ヒト NMU (25 残基) に匹敵する 1 型活性化能を示した。その結果、創製したペプチド誘導体 **2** のラット血清中代謝安定性を評価した。ペプチド誘導体 **2** は、10 分で残存率が 43% と速やかな代謝分解を受けることが明らかとなった。逆相 HPLC 解析において新たに出現した 2 つのピークを MS 解析したところ、Phe(4-F)³-Arg⁴ 及び Arg⁶-Asn⁷ 結合の切断に由来する 2 つの代謝物の同定に成功した。加えて、Phe³ に導入したフッ素原子による Phe(4-F)³-Arg⁴ 結合の安定化 (Phe⁴ との比較) への寄与、及び Arg⁶-Asn⁷ 結合の優先的な代謝切断が示唆された。