

27Q-pm10

リラキシン受容体 (RXFP 3) アンタゴニスト活性を有するリラキシン3アナログの設計と合成

○北條 恵子¹, Akhter HOSSAIN², Ross BATHGATE², 日高 興士², 津田 裕子¹, John WADE¹ (¹神戸学院大薬, ²フローリー神経科学研)

【目的】リラキシン-3 (インスリン様ペプチド-7) とその受容体 (RXFP3) は、摂食、情動、認知行動など神経活動に関わるとされており、うつ、認知障害などに対する創薬標的として脚光を浴びている。しかし、リラキシン-3 は、インスリンスーパーファミリーに属し、インスリンと同様の二本鎖 (A、B 鎖) からなる複雑な立体構造を有している。そのため構造変化が困難で低分子リードの開発は極めて難しい。最近、演者らは、リラキシン-3B 鎖に受容体活性及び結合に重要な残基が集中していることに着目し、B 鎖のバイオアクティブな立体構造の再現に力点を置いた B 鎖一本鎖からなるステーブルペプチドをデザインし、それが脳内に分布する RXFP3 の強力な選択的アゴニスト (Peptide 5A) となることを報告した [1]。今回、この Peptide 5A の立体構造を参照し、受容体活性化に必要な残基を除去したステーブルペプチドを合成し、その活性について検討を行ったので報告する。

【方法】活性発現に必須な残基を除去しかつ、親和性に重要な受容体結合領域の立体構造を分子内架橋によって保持したステーブルペプチドのアナログ群をデザインした。分子内架橋はオレフィンメタセシス反応 (RCM) によって行い、また、その架橋位置は、Peptide 5A と同じ位置 (Glu13 及び Ala17) とした。各アナログについて RXFP3 に対する結合親和性及び cAMP 活性を測定した。

【結果及び考察】デザイン、合成したアナログ群は、期待通り、RXFP3 に対する選択的なアンタゴニスト活性を示した。その詳細について報告する予定である。

[1] Hojo, K., Hossain, A.M., Tailhades, J., Shabanpoor, F., Wang, L.L.L., Ong-Palsson, E.E.K., Kastman, H.E., Ma, S., Gundlach, A.L., Rossengresn, K.J., Wade, J.D., Bathgate, R.A.D., (2016) *J. Med. Chem.*, **59**, 7445-7456.