

25Q-pm05

ヒト1型ニューロメジンU受容体に対する選択的ペプチドアゴニストの創製
○野村 恵梨奈¹, 高山 健太郎¹, 森 健二², 相馬 悠子¹, 田口 晃弘¹, 谷口 敦彦¹, 南野直人³, 宮里 幹也², 寒川 賢治², 林 良雄¹ (¹東京薬大薬, ²国循研生化学, ³国循研創薬オミックス解析センター)

【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、2型ヒトNMU受容体に選択的なペプチドアゴニスト **2** 及び1型受容体を強力に活性化するペプチドアゴニスト **3** (2-thienylacetyl-Trp²-Phe(4-F)³-Arg⁴-Pro⁵-Arg⁶-Asn⁷-NH₂)の創製に成功している(各6残基)。しかしながら、十分な1型ヒトNMU受容体選択性を有するアゴニストの創製には至っていない。そこで本研究では、**3**を基に、1型選択性の向上をめざしたSARを実施すると共に、血清中での安定性を解析した。

【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。ペプチド誘導体の安定性解析はラット/ヒト血清を用い、一定時間インキュベーション後、固相カートリッジにより抽出したペプチドを逆相HPLCにて解析した。

【結果・考察】**3**を基にしたSARにより、Phe(4-F)³を(α-Me)Trp³へ変換したヘキサペプチドアゴニスト**4**(6残基)が、顕著な1型受容体選択性を示すことを発見した。尚、**4**の1型活性化能はヒトNMU(25残基)のそれに匹敵するものであった。また、**4**のラット/ヒト血清中での安定性を評価したところ、**3**よりも半減期が約1.8倍改善した。既に同定されている2つの切断部位 (Phe(4-F)³-Arg⁴間及びArg⁶-Asn⁷間のペプチド結合)の安定化に(α-Me)Trp³残基が寄与していると考えられる。以上の結果より、我々は新規1型ヒトNMU受容体選択的アゴニスト**4**の創製に成功した。今後、生体でのNMU及び抗肥満薬創製研究への応用が期待される。