

## 非天然型トリプトファン誘導体をもつ新規モチリンリガンドトリペプチドの設計と合成

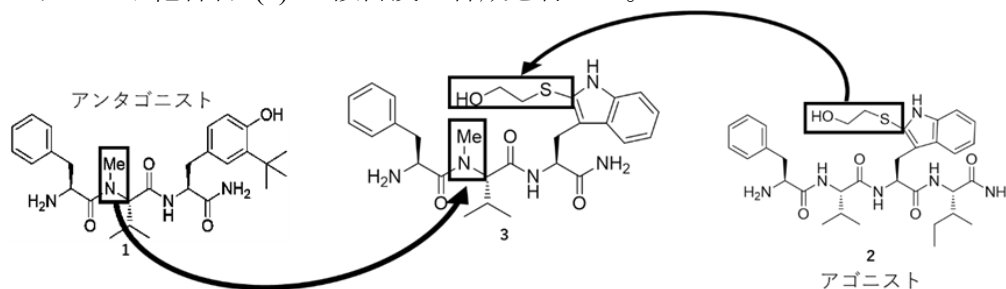
(岡山理大院理<sup>1</sup>・岡山理大理<sup>2</sup>) ○芝本 妃奈<sup>1</sup>・真田 葵結<sup>2</sup>・西本 真也<sup>2</sup>・窪木 厚人<sup>1,2</sup>・原村 昌幸<sup>1,2</sup>

Design and synthesis of novel motilin ligand tripeptides containing unnatural tryptophan derivatives. (<sup>1</sup>Graduate School of Science, Okayama University of Science, <sup>2</sup>Department of Biochemistry, Okayama University of Science.) ○Hina Shibamoto<sup>1</sup>, Aoi Sanada<sup>2</sup>, Shinya Nishimoto<sup>2</sup>, Atsuhito Kuboki<sup>1,2</sup>, Masayuki Haramura<sup>1,2</sup>

Motilin is a 22-amino acid peptide hormone that activates gastrointestinal motility *via* motilin receptors. In recent years, participation of motilin in insulin secretion in the pancreas and hormonal role in the central nervous system have been suggested, but the molecular mechanism has not been studied yet. As a pure motilin antagonist, tripeptide **1** containing t-butyl tyrosine and N-methylated valine has been reported. The tetrapeptide **2** using an unnatural tryptophan derivative has been reported as a motilin agonist, but its activity is not sufficient as a chemical probe for chemical biology approach. In order to obtain the motilin agonist which is useable in chemical biology research of motilin, we designed and synthesized tripeptides **3** as a motilin receptor ligand possessing unnatural tryptophan derivatives.

**Keywords** : Motilin; Tripeptide; Agonist; Chemical Biology

モチリンは、腸部平滑筋から単離された 22 アミノ酸からなるポリペプチドホルモンで、モチリン受容体を介して胃腸管の蠕動運動を活性化する。近年、膵臓でのインスリン分泌や、中枢神経へのホルモン作用も示唆されているが、その分子機構は未だ明らかではない。モチリンアンタゴニストとして、*t*-Bu 化 Tyr、N-Me 化、Val の非天然型アミノ酸を用いたトリペプチド (**1**) が報告されている。アゴニストとしては、インドール環の 2 位をスルフィド修飾した非天然型 Trp 誘導体を用いたテトラペプチド (**2**) の収縮活性が報告されているものの、その活性は十分ではない。そこで本研究では、アゴニストとしてより強い活性をもつモチリン受容体リガンド化合物を得てケミカルバイオロジー研究に利用することを目的に、**1** および **2** の構造を参考にしてモチリンリガンド化合物 (**3**) の設計及び合成を行った。



1) The motilin antagonist **1** has been reported. N. Taka, *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3426-3429.

2) The motilin agonist **2** has been reported. M. Haramura, *et al. Bioorg Med Chem.*, **2002**, *10*, 1805-1811.