

目覚めを制御する低分子医薬の発見

～ 睡眠疾患の治療に大きな一歩 ～

研究成果のポイント

1. オレキシン^{注1)} 受容体作動薬^{注2)} を世界に先駆けて創出しました。
2. 開発した薬物は、マウスの脳室内投与実験においても腹腔内投与実験においても、覚醒時間の延長に効果がありました。
3. ナルコレプシー^{注3)} を人為的に発病させたマウス（病態モデルマウス）において、その症状の改善を確認しました。
4. 低分子オレキシン受容体作動薬がナルコレプシー治療において有効であることを、世界で初めて証明することができました。睡眠疾患の治療に大きな希望が持てます。

国立大学法人筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IHIS）の長瀬博教授と柳沢正史機構長・教授は、世界中で試みられてきたにもかかわらず、これまで全く進展していなかったオレキシン受容体作動薬の創出に、世界で初めて成功しました。この作動薬をマウスに脳室内投与、腹腔内投与した実験により、内因性オレキシンと同等の覚醒効果とナルコレプシー症状の改善を確認しました。

柳沢教授は、オレキシン機能の補完がナルコレプシー症状の改善に有効であることを長年にわたって提唱しており、この成果は全く新しいナルコレプシー病因治療薬に繋がることが期待されます。

この成果は、米国化学会の発行する、創薬化学分野で世界最高峰の専門学術誌 *Journal of Medicinal Chemistry* の“Featured Article”（注目すべき研究）に選出され、2015年10月号に掲載されました（オンライン版では2015年8月12日に先行公開されています）。

研究の背景

柳沢教授らは、神経ペプチド「オレキシン」とその受容体を発見し(Sakurai et al., 1998)、これらが覚醒の促進と睡眠覚醒の安定化に重要な役割を果たすことを1998～1999年に報告しました。その後、脳内オレキシンの欠乏がヒトにおいてもナルコレプシーの病因であることが判明しました。

オレキシンとオレキシン受容体の発見以来、世界中で睡眠薬としてのオレキシン受容体拮抗薬^{注4)}の研究が進展し、多くの化合物が報告されてきました。昨年、米国 Merck 社の開発したオレキシン受容体拮抗薬「スボレキサント（商品名：ベルソムラ）」が全く新しいタイプの不眠症治療薬として承認されたことも記憶に新しいところです。

その一方で、オレキシン受容体作動薬は覚醒を促進しナルコレプシーに有効であることが示唆されていた(Mieda et al., 2004)にもかかわらず、未だ報告はありませんでした。ナルコレプシーの治療は薬物による症候治療と生活指

導が主流であり、未だ根本治療法はないというのが現状です。オレキシン自体はペプチドであるため、血液脳関門^{注5)}を通過できず、脳内に投与しない限り、ナルコレプシーに対する治療効果は期待できません。そうした事情から、全身投与で治療効果が期待できる低分子オレキシン受容体作動薬の創出が世界中で試みられていました。

創薬化学の専門家である長瀬教授は、国際統合睡眠医科学研究機構における主テーマとして、柳沢教授とともに低分子オレキシン受容体作動薬の設計・合成に挑んできました。

研究内容と成果

オレキシンには二種類の受容体分子(1型および2型オレキシン受容体)が存在しますが、睡眠覚醒の制御に重要なのは、このうち2型受容体であることが分かっていました。長瀬教授、柳沢教授らは、25万種類を超える化合物の2型オレキシン受容体に対するハイスループット探索^{注6)}の結果、作動薬の種となるいくつかのヒット化合物を見出しました。得られた数少ないヒット化合物の構造の中でも、スルホンアミド構造を持つ化合物に注目し、その誘導体を2,000種類以上設計・合成して活性と薬理作用を比較すること(構造活性相関)によりポイントとなる構造要素を見いだしました。最終的に、EC₅₀値23 nMでオレキシン2受容体を選択的に作動させる低分子化合物 YN-1055(本論文化合物26)に到達しました(図1)。しかし、この化合物は水溶性に乏しく、動物への投与が非常に困難であったため、更なる最適化を行うことで、水溶性を大きく向上させた YNT-185・2塩酸塩(本論文化合物31、EC₅₀値28 nM)を得ることに成功しました。

見出した化合物の薬理作用を確認するために、この薬物を睡眠中のマウスの脳室内に投与したところ、顕著な覚醒誘導効果を示しました(図2)。

今後の展開

YNT-185は、脳室内投与のみならず腹腔内投与(全身投与)でも覚醒誘導効果を示し、さらにはナルコレプシーの病態モデルマウスでも治療効果を確認しています(本論文では未発表)。現在までに、EC₅₀値が3~5 nMとより高活性な化合物も得られており(本論文では未発表)、今後は世界初のナルコレプシー治療薬の開発に向け、薬物動態などの調査、改善をすることで、本格的な動物実験、臨床研究へと発展できるよう、鋭意研究を進めていきます。

参考図

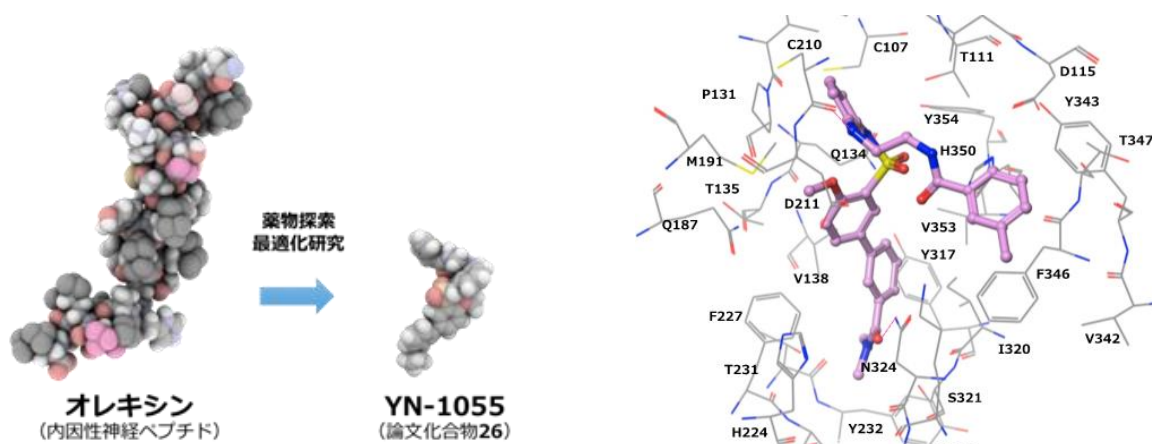


図1. オレキシンと低分子作動薬 YN-1055 (左)。YN-1055 とオレキシン受容体の結合シミュレーション結果 (右)。

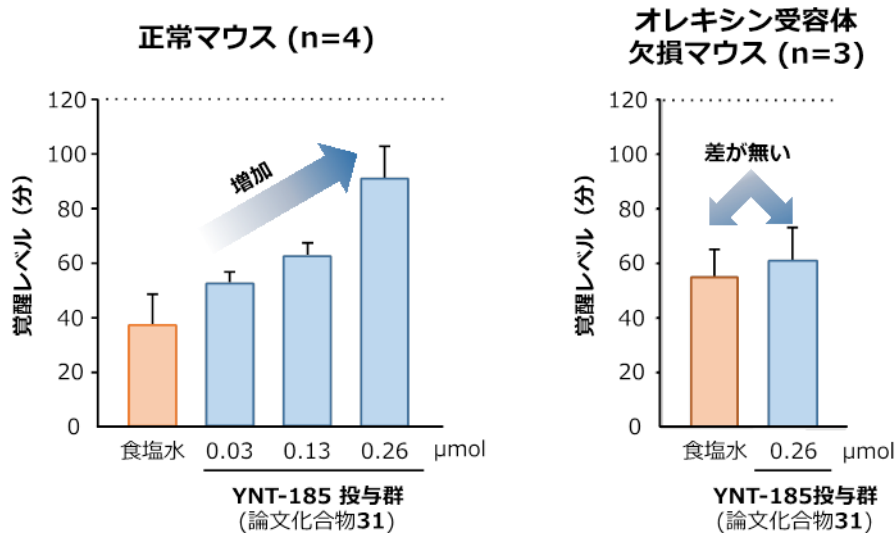


図 2. YNT-185 の覚醒に対する影響

YNT-185 を脳室内投与すると用量依存的に覚醒の増加が見られたが、オレキシン受容体欠損マウスでは YNT-185 を投与しても覚醒効果は得られなかった。

用語解説

1) オレキシン

神経伝達を司るペプチドのひとつ。視床下部に存在するオレキシン産生神経から分泌され、脳の広い領域に作用する。柳沢教授の研究グループにより、1998年に発見された。オレキシンは覚醒の維持に重要な役割を担っている。

2) 作動薬

受容体に結合し、生体物質(今回の場合、オレキシン)と同様の細胞内の情報伝達系を作動させる薬物。作動薬が受容体に結合すると受容体の構造が変化し、生体応答を引き起こす。

3) ナルコレプシー

日中の耐えがたい眠気や情動脱力発作、入眠時幻覚などを主症状とし、患者の社会生活全般に深刻な影響を及ぼす睡眠覚醒障害。

4) 拮抗薬

受容体に結合はするが、生体物質と異なり細胞内の情報伝達系を作動することはできず、また生体内で本来結合すべき神経伝達物質やホルモンなどと受容体の結合を阻害し、生体反応を引き起こさない薬物。

5) 血液脳関門

様々な有害物質から脳組織を守るため、血液から脳内への物質の移行を制限する機能。脳のエネルギー源となるアミノ酸やブドウ糖などの必須物質は脳内に選択的に輸送されるが、ペプチドやタンパク質などそれ以外の多くの物質は、このバリア機能が存在するせいで脳内に自由に入ることができない。

6) ハイスループット探索

創薬ターゲットに対して活性を持つ化合物候補を、膨大な種類の化合物の中から、ロボットなどを用いて自動的に選別する技術。

参考文献

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R. S., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W.-S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., Bergsma, D. J. & Yanagisawa, M.(1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior, *Cell* 92 (4): 573-85.

Mieda, M., Willie, J. T., Hara, J., Sinton, C. M., Sakurai, T. & Yanagisawa, M.(2004) Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice, *Proc Natl Acad Sci USA* 101(13): 4649-54.

掲載論文

【題 名】 Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists

(和 訳) 2型オレキシン受容体選択的な非ペプチド性作動薬のデザインと合成

【著 者 名】 Nagahara, T., T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, D. Kuroda, H. Gouda, H. Kumagai, H. Fujii, M. Yanagisawa, H. Nagase.

【掲載論文】 *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 58 (20), pp. 7931-7937.

DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00988

問い合わせ先

長瀬 博 (ながせ ひろし)

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 教授