

氏名	大類 彩			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第 9169 号			
学位授与年月	平成 31年 3月 25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	モルヒナン骨格を有する新規オレキシン 1 受容体拮抗薬の結合必須構造の検討			
主査	筑波大学教授	博士（医学）	櫻井 武	
副査	筑波大学教授	理学博士	木越 英夫	
副査	筑波大学教授	理学博士	繁森 秀幸	
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂口 昌徳	

## 論文の内容の要旨

大類彩氏の博士学位論文は、モルヒナン骨格を有する新規オレキシン 1 受容体拮抗薬の結合必須構造を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

オレキシンは視床下部外側野に存在する神経ペプチドであり、G タンパク共役型受容体であるオレキシン受容体（オレキシン 1 受容体（OX1R）とオレキシン 2 受容体（OX2R））に作用する。オレキシンは生体の様々な生理機能に関与し、特に覚醒の維持に関与することから注目され、世界中で低分子オレキシンリガンドの研究が行われてきた。既に拮抗薬は数多く報告されているが、作動薬については OX2R 作動薬の報告例が数件あるのみで、OX1R 作動薬に至っては未だ報告が無い。また 2014 年より、OX1R/OX2R 非選択的拮抗薬（DORA）のスボレキサントが上市され、不眠症治療薬として日本、米国、オーストラリアで臨床使用されている。

長瀬らは、掻痒症治療薬として臨床使用されている  $\kappa$  オピオイド受容体作動薬のナルフラフィンが、OX1R に対して選択的な拮抗作用を示すことを見出し、さらにナルフラフィンの構造を最適化した YNT-707 および YNT-1310 を創出した。また本誘導体は、既存の OX1R 選択的拮抗薬（1-SORA）と比較しても、OX1R に対し非常に高い選択性を有していた。

2015 年以降、オレキシン受容体拮抗薬とオレキシン受容体との共結晶 X 線構造解析結果が報告されている。これらの論文中において、DORA のスボレキサントおよび 1-SORA の SB-674042 は、OX1R との相互作用においてどちらも U 字型に折れ曲がった配座を形成することが示された。そこで著者は、YNT-1310 について、先の報告に基づいた OX1R とのドッキングシュミレーション計算を行ったところ、興味深いことに、その予想活性立体配座は、同じ OX1R 拮抗作用を有するスボレキサントや SB-674042 とは異なり、U 字型の配座を形成しないという結果を得ている。

そこで著者は、既報の 1-SORA と比較して YNT-1310 が高い OX1R 選択性を有するのは、活性配座の違いに起因するのではないかという仮説を立てた。そして、本骨格を有するリガンドが OX1R に結合する為の適切な空間的配置を解明することが出来れば、これまでに無い独創的な新規オレキシンリガンドの創出に繋がると考え、YNT-707 およびその誘導体が OX1R に結合するための必須構造を解明することを目的として研究を行なっている。

#### (方法)

著者は、これまでの最適化の知見から、17 位置換基についてはベンゼンスルホニル基が有用であるためこれを固定し、① 6 位アミド側鎖の立体配置および 4,5-エポキシ環の有無、② 14 位ヒドロキシ基の有無、③ 3 位置換基および A 環の芳香族性に着目してそれぞれの部分構造を変換した誘導体を設計・合成した。次に、合成した全ての化合物についてオレキシン受容体に対する拮抗作用を評価し、CAMDAS プログラムを用いた配座解析も活用している。

#### (結果・考察)

著者は、4,5-エポキシ環および 14 位ヒドロキシ基は OX1R とのファーマコフォア部位としては必須ではないことを明らかにしている。また、4,5-エポキシ環の有無は主に 6 位アミド側鎖の配向に、14 位ヒドロキシ基は 17 位ベンゼンスルホニル基の配向にそれぞれ影響を与えることを明らかにしている。特に 14 位ヒドロキシ基は主に 17 位ベンゼンスルホニル基を下方に配向させることで活性を低下させる要因になり得るということを示している。さらに活性発現には 6 位アミド側鎖と 17 位ベンゼンスルホニル基が重要であるが、より 6 位アミド側鎖の影響が大きいことも示唆される結果を得ている。

また、著者は、3 位メトキシ基と A 環ベンゼン環の芳香族性は、6 $\alpha$  誘導体では OX1R との結合において必須ではないが、6 $\beta$  誘導体では除去すると活性が大きく減弱することからも、6 位アミド側鎖の配向になんらかの影響を及ぼしていることを示唆している。さらに必須構造を検討する過程で、6 位アミド側鎖が C 環の下方に、17 位ベンゼンスルホニル基が D 環の上方に配向すると OX1R への拮抗作用が向上することからも、このような配座が OX1R に対する活性立体配座であることを示唆している。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

OX1R は情動記憶や情動表出に関与しているほか、OX1R 拮抗薬は薬物依存治療薬としても期待されるが、臨床試験が行われている化合物は数少ない。また薬物依存症に対する治療薬としては  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンがあるが、嘔吐および下痢等を伴う禁断症状が副作用として問題となっていることから、新しい機序の治療薬の開発が望まれている。OX1R 選択的拮抗薬であるモルヒナン誘導体は OX1R に対する選択性が既存のものと比較して非常に高いことから臨床への適用が期待されるが、血液脳関門透過性の観点から分子量が大きいことが問題となる。著者が今回示した実験結果は、今後、より良い OX1R 選択的拮抗薬の開発に際して、モルヒナン骨格をより単純化したこれまでに無い独創的なリガンド探索を行うことで、分子量を低下させながらも高い選択性を維持した、より臨床に適応し得る化合物の創出につながる可能性を明らかにしたものとして、高く評価できる。

平成 30 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。