


# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1482</b> 号	氏 名	永原 崇志
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>(主査) 北里大学教授 藤井 秀明</p> <p>(副査) 北里大学教授 長光 亨</p> <p>(副査) 北里大学教授 牧野 一石</p> <p>(副査) 東京理科大学薬学部 教授 内呂 拓実</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「オレキシン 2 受容体選択的作動薬の設計と合成 ナルコレプシー患者の治療を目指して」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>オレキシンは 1998 年に発見された内因性神経ペプチドであり、節食量の増加、覚醒時間の延長、常同行動の亢進等の薬理作用があることが知られている。また、オレキシン受容体の遺伝子改変マウスの解析から、オレキシン 2 受容体 (OX2R) シグナル伝達がナルコレプシーと高い関係性があり、OX2R 作動薬はナルコレプシーの治療薬に成り得ることが期待されていた。しかし、OXR 拮抗薬については研究例があり、OR1R/OX2R dual 拮抗薬である Suvorexant は 2014 年に不眠症治療薬として上市されたが、低分子作動薬の研究は皆無といつてよい状況であった。このような状況下、永原氏は OX2R 作動薬の創出に取り組んだ。</p> <p>25 万化合物の HTS から見出された 4 つのヒット化合物のうち、既知の OXR 拮抗薬の中にはスルホンアミド構造を持つものが存在すること、スルホンアミドの窒素-硫黄結合はカルボン酸アミドの窒素-炭素結合とは異なり回転自由度が高く、種々の立体配座が取りやすくヒット率の向上が見込めることから、スルホンアミド構造を有する化合物に着目した。そして、ペプチドであるオレキシンの作動活性に重要なアミノ酸配列が 2 次元的視点からは横に広がっていることから、作動活性の発現にはオレキシン受容体と相互作用する範囲が広いことが重要であるという作業仮説を立案した。この作業仮説に基づき、ヒット化合物の両端の芳香環をリンカー分子で結び、リンカー分子の種類および長さを調整する (既存の拮抗薬よりやや長くする) ことで作動薬の創出を試みた。リンカー分子を種々検討した結果、を <i>m</i>-フェニレンイミノエチレン構造で繋いだ化合物 <b>9</b> に OX2R 作動活性を認める事に成功した。その後、アリアルスルホンアミド部分とアリアルカルボン酸アミド部分のベンゼン環上の置換基の最適化を行い、世界初となる選択的な低分子 OX2R 作動薬である化合物 <b>36</b> (OX2R における作動活性: <math>EC_{50} = 0.023 \mu M</math>, <math>E_{max} = 98\%</math>, 作動活性による選択性: <math>OX1R/OX2R = 70</math>) を見出した。しかし、残念ながら化合物 <b>36</b> は溶解性に乏しく、<i>in vivo</i> 実験を実施し、POC</p>			

(proof of concept)を検証することができなかった。そこで、水溶性の向上を志向して更なる誘導化を進め、化合物 40 を見出すに至った。化合物 40 (YNT-185) の作動活性は化合物 36 と同等 (OX2R における作動活性:  $EC_{50} = 0.028 \mu M$ ,  $E_{max} = 94\%$ ) であり、選択性は化合物 36 より向上 (OX1R/OX2R = 98) した。マウス睡眠・覚醒試験により YNT-185・二塩酸塩 (脳室内投与) を評価したところ、睡眠期における覚醒時間を延長する効果が示された。また別実験により、マウスに誘導した SOREM (Sleep on set REM period、ナルコレプシー患者に認められる特有の現象) を、YNT-185・二塩酸塩は脳室内投与、腹腔内投与のいずれにおいても改善することを確認しており、POC の検証に成功している。また、OX2R と Suvorexant との共結晶 X-線構造解析の結果をテンプレートに OX2R と化合物 36 の docking study を実施し、作動活性発現に必要な受容体 (膜貫通領域である TM5 および TM6) の動きを提唱している。さらに、化合物 36 のスルホンアミド構造をカルボン酸アミド構造に変換した化合物 53 を合成して OX2R 作動活性が全くないことを確認し、当初の予想通りにスルホンアミド構造が重要であることを確認すると共に、docking study より YNT-185 と比較して結合自由エネルギーが 6.10 Kcal/mol 不利であることを明らかにした。

以上、本研究は、オレキシンの作動活性に重要なアミノ酸配列から作動活性発現に必要な構造的特徴に関する作業仮説を立案し、スルホンアミド構造を有するヒット化合物から作業仮説に基づいた化合物設計を行い、世界初の選択的な低分子 OX2R 作動薬を見出した。一般的に拮抗薬は作動薬よりも構造的に大きいことが多く、立案された作業仮説は非常に独創的である。創出された YNT-185・二塩酸塩は、動物実験により OX2R 作動薬のナルコレプシー治療薬としての可能性を立証し、単なる薬理実験ツール化合物に止まらず、ナルコレプシー治療薬の候補化合物の基礎となる化合物になることを期待させる評価結果を示している。これらの研究結果は、OX2R を介した薬理作用の解明、更にはナルコレプシー治療薬の開発に大きく貢献するものであり、博士 (薬科学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。