

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15965

研究課題名（和文）モルヒナン化合物のオレキシン1受容体結合時における必須構造の解明

研究課題名（英文）Essential Structure of Morphinan Compounds for binding to Orexin 1 Receptor

研究代表者

大類 彩（Ohruai, Sayaka）

明治薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：90845116

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、モルヒナン骨格を有するオレキシン1受容体(OX1R)選択的拮抗薬YNT-707において、OX1Rとの結合に必要な必須構造の解明と構造を単純化した開発候補化合物を見出すことを目的とし、モルヒナン骨格の部分骨格を大胆に除去した化合物を合成した。その結果、A環をもたないデカヒドロイソキノリン誘導体には全く活性が見られなかった一方で、A環を有するスピロインダノピペリジン化合物では弱いながらもOX1Rに対する拮抗活性が見られた。さらにスピロインダノピペリジン化合物においてアミド側鎖を検討したところ、メチレン架橋および二環式芳香環が活性配座において重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オレキシン受容体は覚醒の維持に関与するGタンパク質共役型受容体であり、近年OX1R/OX2R非選択的拮抗薬であるスポレキサントやレンボレキサントが睡眠導入薬として上市され、世間の注目を集めている。またOX1Rは情動性脳機能や疼痛にも関与すると報告されているが、OX1Rに選択的なりガンドの臨床候補化合物は数少なく、受容体-リガンド相互作用という観点の研究が喫緊の課題である。研究代表者がこれまでに携わってきたモルヒナン誘導体は強力なOX1R選択的拮抗薬であり、他の拮抗薬と活性配座が異なるという特徴を有していることから、本研究を遂行することは大変意義のあることである。

研究成果の概要（英文）：In the study, we synthesized compounds in which the partial skeleton of the morphinan skeleton was boldly removed due to clarify the essential structure of OX1R selective antagonist YNT-707 required for binding to the OX1R, and to find a candidate compound with a simplified structure.

As a result, decahydroisoquinoline derivatives without a A-ring showed no activity, while spiroindanopiperidine compounds with a A-ring showed weak antagonistic activity against OX1R. Further investigation of the amide side chain in spiroindanopiperidine compounds suggests that methylene bridges and bicyclic aromatic rings play an important role in the active conformation for OX1R.

研究分野：創薬化学

キーワード：オレキシン オレキシン1受容体 拮抗薬 モルヒナン YNT-707 スピロ化合物 創薬化学 有機化学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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(GPCR)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。どちらの受容体も覚醒の維持に関与し、最近ではOX₁R/OX₂R非選択的拮抗薬であるスボレキサントやレンボレキサント(Figure 1)が睡眠導入薬として上市され、世間の注目を集めている。また覚醒作用はOX₂Rの影響が強く、最近ではOX₂R作動薬がナルコレプシーモデルマウスに対して劇的な治療効果を示すことが報告され、現在臨床研究が進められている。一方でOX₁Rは、覚醒作用以外にも薬物依存・不安といった情動性脳機能に関与し、最近では疼痛にも関与することが明らかになってきた¹。

研究代表者が以前所属していた筑波大学の長瀬研究室では、掻痒症治療薬として上市されているκオピオイド受容体作動薬のナルフラフィンが、OX₁Rに対して選択的に拮抗することを見出し、ナルフラフィンの構造を最適化したYNT-707を創出した(Figure 2)。特筆すべき点として、同じ母核骨格をもつ誘導体すべてがOX₁Rだけに拮抗作用を示した例は珍しく、本化合物群は完全OX₁R選択的拮抗薬として特徴的である²。

また、近年スボレキサントとOX₁Rとの共結晶X線構造解析結果により、スボレキサントはOX₁Rと相互作用する際に「U字型」に折れ曲がった配座を形成することが判明した³。そこで、申請者らの誘導体について先の報告に基づいたドッキング計算を行ったところ、興味深い事にこれまでのOX₁R拮抗薬とは異なり、U字型の配座を形成しないという結果であった²。そのため、モルヒナン化合物群の完全OX₁R選択性は、他の拮抗薬と活性配座が異なることに起因すると考えられる。

Figure 1

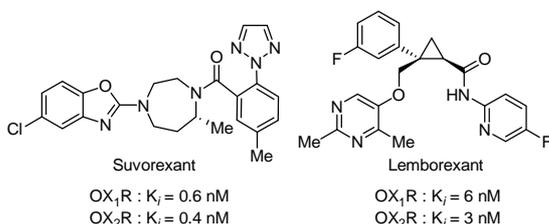
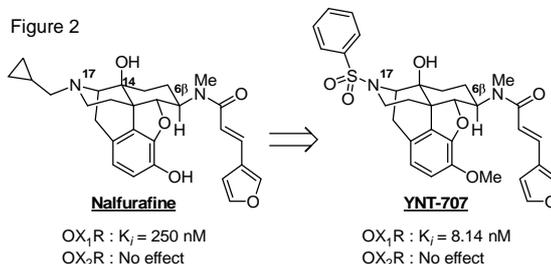


Figure 2



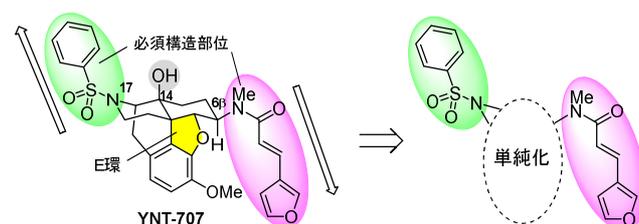
2. 研究の目的

モルヒナン化合物群が完全なOX₁R選択性を示した理由は、受容体と相互作用する際の他の拮抗薬との活性配座の違いに起因するのではないかと考えられる。したがってモルヒナン化合物がOX₁Rに結合するために必要な必須構造の解明を行えば、OX₁R-リガンド間相互作用の新たな手がかりとなり得る。これまでにモルヒナン骨格を保持した誘導体を調べたが活性はあまり変化しなかったことから、モルヒナン骨格の部分骨格を除去した分子の設計および合成を行いその薬理活性について評価することで、モルヒナン誘導体のOX₁R合成時における必須構造の解明を行うことが出来るのではないかと考えた。さらに、得られた情報を基に、必須構造部分を残し、必須ではない部分骨格を除去した化合物を改に設計・合成することで、単純化した新規オレキシンリガンドの創製も期待される。

3. 研究の方法

YNT-707とオレキシン受容体との構造活性相関の知見から、17位窒素置換基および6位アミド側鎖がOX₁Rと相互作用する空間的配置が重要である一方で、E環や14位OH基は必須ではないことがわかっている(Figure 3)⁴。したがって、これら結合に必要な部位を残しつつモルヒナン骨格を単純化した化合物をそれぞれ設計・合成し、その拮抗活性を評価した。薬理活性の評価は、ヒトOX₁R発現CHO細胞を用いたCa²⁺イメージングアッセイにより評価した。

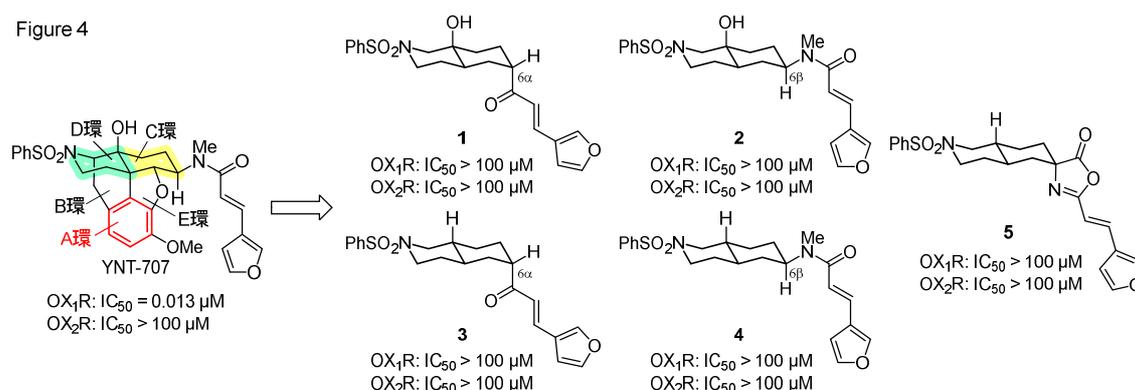
Figure 3



4. 研究成果

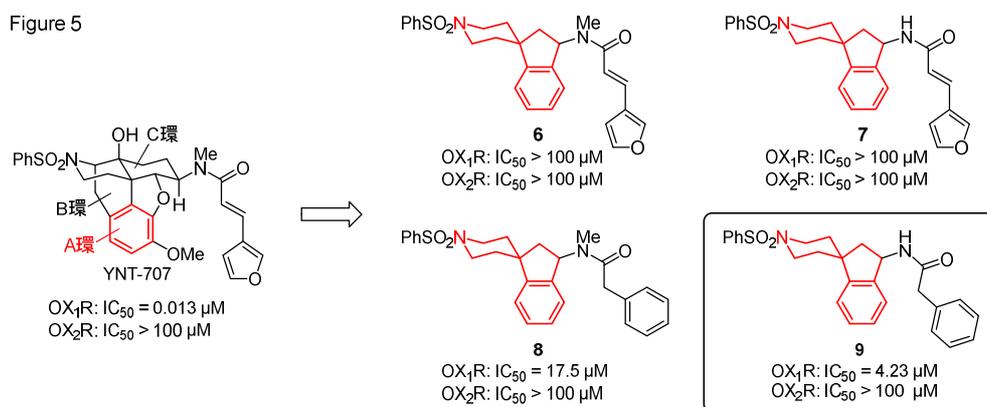
まず、YNT-707 において A 環のベンゼン環が活性発現に及ぼす影響について検討を行った (Figure 4)。ピペリジン環上のベンゼンスルホニル基および 6 位アミド側鎖を固定し、A 環をもたないデカヒドロイソキノリン誘導体 1-4 を合成したが、いずれも拮抗活性は見られなかった。ここでデカヒドロイソキノリン化合物は、モルヒナン化合物の C, D 環を固定していた B, E 環が除去されたことで側鎖の自由度が高くなり、活性の低下に繋がった可能性が考えられる。そこで 6 位アミド側鎖の配向が活性に重要であることを考慮し、C 環の下方に 6 位側鎖を固定すべくスピロ環で縮環した 5 を合成し活性を評価したが、同様に拮抗活性は見られなかった。したがって、A 環部位は OX₁R 拮抗活性発現に重要であると考えられる。

Figure 4



次に A 環を有し、B, C 環が除去されたスピロインドノピペリジン化合物を設計・合成し、活性を評価した (Figure 5)。フリルアクリルアミド構造をもつ 6 と 7 ではほとんど活性が見られなかったのに対し、フェニルアセトアミド構造を有する 8 と 9 では弱いながらも OX₁R に対し拮抗活性が見られた。さらに、N-H アミド 9 は N-Me アミド 8 よりも拮抗活性が強いことから、水素結合もしくは側鎖の配座が活性に影響していると考えられる。

Figure 5

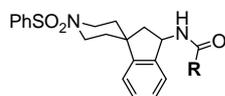


また、デカヒドロイソキノリン化合物では活性が見られず、スピロインドノピペリジン化合物において弱いながらも拮抗活性が見られたという結果から、OX₁R との結合においてモルヒナン化合物の A 環部位が重要であることが示唆された。以上の結果は、*Heterocycles* 誌にて報告済である⁵。

そこで次にスピロピペリジン化合物 9 を基準化合物として、アミド側鎖の影響を調査すべく化合物を種々合成し、それぞれ拮抗活性の評価を行った (Table 1)。

まずフェニルアセトアミド構造のベンゼン環上の置換基効果について調べるため、*o*, *m*, *p* 位にそれぞれメトキシ基をもつ化合物 10-12、ニトロ基をもつ化合物 13-15、およびハロゲンをもつ化合物 16-18 を合成したが、いずれも置換基をもたない 9 と比べて活性が低下もしくは消失する結果となった。これに対し、二環式の芳香環をもつ化合物を種々合成したところ、3 位に側鎖をもつインドール化合物 19-21 やベンゾチオフェン 22、ベンゾフラン 23、1-ナフチル 24 など多くの誘導体で活性が向上する結果が見られた。なかでも N-Me インドール構造をもつ 21 は、9 と比べておよそ 40 倍高い拮抗作用 (IC₅₀ = 0.0948 μM) を示した。また、1-ナフチル化合物 24 では活性が見られたのに対し、2-ナフチル化合物 25 ではほとんど活性が見られなかったことから、アミド側鎖の配向が活性に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、アミドのカルボニル基と末端芳香環の間にメチレンをもたないベンズアミド 26 や側鎖長が 1 炭素分長い 3-フェニルプロパンアミド化合物 27 では活性が全く見られなかったことから、メチレン架橋が活性配座において重要な役割を果たしていることが示唆された。

Table 1



Compound	R	IC ₅₀ (μM)		Compound	R	IC ₅₀ (μM)	
		OX ₁ R	OX ₂ R			OX ₁ R	OX ₂ R
9		4.23	-	19		0.428	-
10		7.60	-	20		1.06	-
11		4.57	-	21		0.0948	-
12		-	-	22		0.129	-
13		-	-	23		0.329	-
14		5.94	-	24		0.163	-
15		-	-	25		-	-
16		-	-	26		-	-
17		-	-	27		-	-
18		-	-				

今後はさらなる構造活性相関を行い、構造の最適化を行う予定である。

< 引用文献 >

- 1) a) Sakurai, T. *Nat Rev Neurosci.* **2014**, *15*, 719–731; b) Bonifazi, S. *et al. Med Res Rev.* **2023**, 1–61.
- 2) Nagase, H. *et al. J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1018–1040.
- 3) Yin, J. *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23*, 293–299.
- 4) a) Yamamoto, N. Ohru, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4176–4179; b) Ohru, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 774–777; c) Yamamoto, N. Ohru, S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 1747–1758.
- 5) Ohru S. *et al., Heterocycles*, **2021**, *103*, 929–951.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sayaka Ohrui,* Yoko Irukayama-Tomobe, Yukiko Ishikawa, Masashi Yanagisawa, and Hiroshi Nagase	4. 巻 103
2. 論文標題 Design and Synthesis of Novel Orexin Antagonists via Structural Simplification of the Morphinan Skeleton	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 929-929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3987/COM-20-S(K)63	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大類 彩、松井 寿雅子、吉田 圭佑、忍田 紀子、田湯 正法、齋藤 望
2. 発表標題 イナミドの位置選択的カルボ亜鉛化と不斉水素化を基軸とした 3-アミノ酸誘導体の合成
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大類 彩、松井 寿雅子、吉田 圭佑、忍田 紀子、田湯 正法、齋藤 望
2. 発表標題 イナミドの位置選択的カルボ亜鉛化と不斉水素化を基軸とした 3-アミノ酸誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤 匠海、大類 彩、高梨 南風、粕谷 駿介、田湯 正法、石川 有紀子、入鹿山 容子、柳沢 正史、齋藤 望
2. 発表標題 スピロインダノペリジン骨格を有する 新規オレキシン1受容体選択的拮抗薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------