



配布先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、京都大学記者クラブ、千葉県政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

2023年1月4日

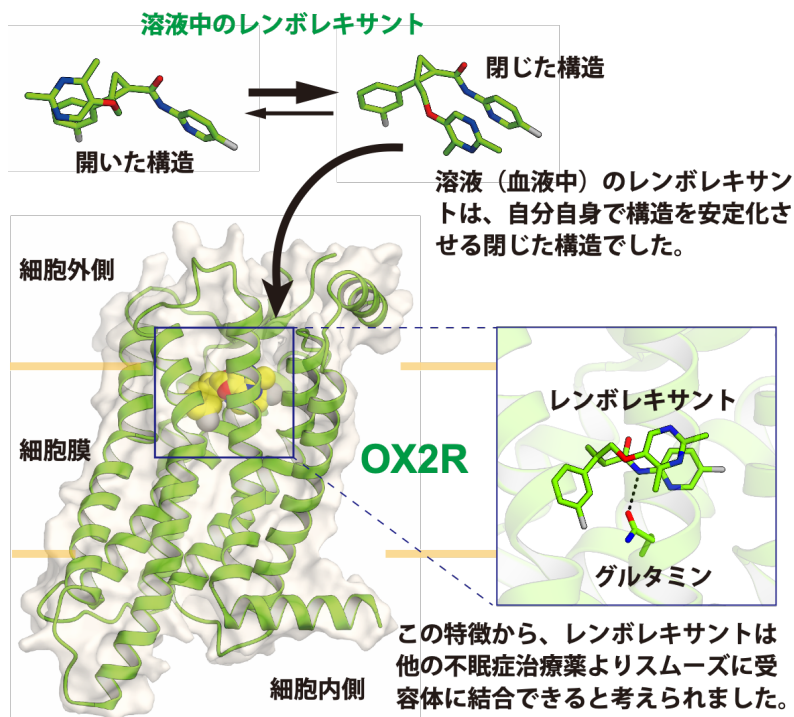
## 不眠症治療薬が結合したオレキシン受容体の構造を決定 —立体構造から合理的新規治療薬開発へ向けて—

### 概要

京都大学大学院医学研究科 浅田秀基 特定准教授、林到炫 助教、岩田想 教授らは、千葉大学大学院理学研究院 安田賢司 特任准教授、村田武士 教授、関西医科大学 医化学講座寿野良二 講師らと共同で、不眠症治療薬であるデエビゴ（一般名：レンボレキサント）が結合したオレキシン2受容体（OX2R）の立体構造を解明しました。

OX2Rは、オレキシンAやBと呼ばれる神経ペプチドと結合することで睡眠、覚醒サイクルを維持・制御する重要な受容体です。そのため、OX2Rは不眠症治療薬の重要な標的となっています。これまで、不眠症治療薬であるベルソムラ（一般名：スポレキサント）が結合したOX2Rの構造は明らかになっていましたが、レンボレキサントが結合した構造は未知のままでした。今回、レンボレキサントとスポレキサントが結合した構造を比較することで、不眠症治療薬の効果の違いを分子レベルで明らかにすることに成功しました。今回の結果は、治療効果の違いを立体構造から明らかにし、不眠症治療薬の効果的な設計に対する理解をより深めることが期待されます。

本成果は、2022年11月22日に米国の国際学術誌「Structure」にオンライン掲載されました。



不眠症治療薬レンボレキサントがオレキシン2受容体に結合する様子

## 1. 背景

通常、ヒトは夜になると自然に眠くなり、朝になると目が覚めるという睡眠と覚醒のサイクルを維持しています。この睡眠と覚醒のサイクルはオレキシンシステムによって支えられていますが、このシステムは睡眠・覚醒の調節だけでなく、摂食行動など哺乳類において根源的な行動を調節するなど哺乳類にとって非常に重要だと考えられています。

オレキシンシステムは、視床下部で産生される生理活性神経ペプチドの一種であるオレキシン A とオレキシン B が脳内に発現する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であるオレキシン 1 受容体 (OX1R) およびオレキシン 2 受容体 (OX2R) に結合することで制御されています。オレキシンシステムの重要性は、オレキシンまたは OX2R の欠失がナルコレプシーと呼ばれる過眠症を引き起こすという発見によって認識され、オレキシンシステムの安定が睡眠・覚醒の安定に重要であることが示されました。これらの研究成果から、オレキシン受容体に対する不眠症治療薬が開発されるに至りました。不眠症は、睡眠障害の中で最も高頻度に認められる病態であり、日本人の約 20% が不眠で悩んでいると言われ、もはや国民病と言える病気となっています。また、多くの方が不眠症治療のため睡眠薬を服用していますが、オレキシン受容体に対する薬は依存性の低さなどの特徴があるため広く使用されています。一方、傾眠等の副作用も見られることから、これらの薬がより安全、安心して使用できる改善が望まれているのが現状です。そのため、不眠症治療薬の効果の一端を『形』から示すことができた今回の研究成果は、不眠症やその治療薬の改良に対する理解に貢献すると考えられます。

## 2. 研究手法・成果

本研究において私たちは、不眠症治療薬レンボレキサントが結合した OX2R の結晶化に成功し、X 線結晶構造解析法によりその立体構造を原子レベルで解明しました。膜タンパク質の結晶化には、精製、結晶化、X 線回折実験、構造解析など多くの技術が必要となります。特に X 線回折実験は播磨理研の大型放射光施設 SPring-8 の BL32XU で行う必要があります。このビームラインは膜タンパク質の結晶の測定に適しており、この装置の利用は膜タンパク質の X 線結晶構造解析には必須です。

私たちは得られた X 線回折データから 2.89Å (1Å は 100 億分の 1m) の分解能でレンボレキサントが結合した OX2R の構造を決定しました。この構造をスボレキサント (不眠症治療薬) が結合した OX2R やレンボレキサントが結合した OX1R の構造と比較した結果、レンボレキサントとスボレキサントは受容体の同じ部位に結合していましたが、その結合様式には大きな違いが認められました。この違いが、レンボレキサントとスボレキサントの親和性の差である理由であると考えられました (図 1)。また、OX1R と OX2R の比較で、レンボレキサント自身の形が変わっていることも分かりました。これはレンボレキサントの結合に重要な OX1R と OX2R のアミノ酸が異なっているために生じる変化でした。また、レンボレキサントにとって、OX2R に結合している時の方がより安定していることが分かり、これが OX2R に対する親和性が高い理由と考えられました (図 2)。これらの結果は、同じような薬でもその結合の仕方に違いがあり、その違いにより薬の効果に差が生じる可能性があることを『形』から教えてくれます。このように薬が結合している形を知ることは、薬の最適化につながるものと期待されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

これまでの研究で決定された構造と今回私たちが決定したレンボレキサントが結合した OX2R の構造を比較することで、不眠症治療薬の違いによって受容体との結合様式が異なることを原子レベルで明らかにしました。また、これまでの研究で示されていた薬理活性の違いと構造の間に相関があることも示すことができました。これらの点において本研究の結果は、OX2R を標的とした不眠症治療薬の構造情報に基づいた化合物の

探索、いわゆる、構造に基づく創薬 (Structure Based Drug design; SBDD) に利用可能であると期待できます。その一方、睡眠・覚醒サイクルのメカニズムを理解するためにはオレキシン受容体の研究だけでは不完全であることも明らかとなっています。従って、今後は睡眠・覚醒サイクル調節機構の全体像を原子レベルで明らかにしたいと考えています。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) の科学研究費助成事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の創薬等先端技術支援基盤プラットフォームなどの多くの支援を受けています。

##### <研究者のコメント>

不眠症は国民の 1/5 が悩む症状ですが、現在は良い薬の開発によりその症状を抑えることが可能になりつつあります。しかし、副作用の点などまだまだ多くの改善点が存在するのも事実です。私たちは不眠症の発症メカニズムを原子レベルで解明することで不眠症治療に貢献したいという思いで研究を行ってきました。今回、不眠症治療薬であるレンボレキサントが結合した OX2R の構造を決定したことで、原子レベルで「見る」ことでしか分からないことを知ることに成功しました。この構造を決定するためには、結晶化技術や X 線回折実験を行うための大型放射光施設の利用など、様々な技術を取り入れる必要がありました。しかし、何よりも本研究に携わった方々の尽力なくしてこの結果は得られなかったと思います。

今後はこの結果を基に不眠症の分子メカニズムの詳細を明らかにしたいと考えています。

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Molecular basis for anti-insomnia drug design from structure of lemborexant-bound Orexin 2 receptor (レンボレキサント結合型オレキシン 2 受容体の構造から見た抗不眠薬設計のための分子基盤)

著者：Hidetsugu Asada Dohyun Im, Yunhon Hotta, Satoshi Yasuda, Takeshi Murata, Ryoji Suno, So Iwata.

掲載誌：Structure

DOI：10.1016/j.str.2022.11.001

##### <お問い合わせ先>

岩田想 (イワタ・ソウ)

京都大学医学研究科・教授

TEL：075-753-4372

FAX：075-753-4660

E-mail：s.iwata@mfour.med.kyoto-u.ac.jp

浅田秀基 (アサダ・ヒデツグ)

京都大学医学研究科・特定准教授

TEL：075-753-4389

FAX：075-753-4660

E-mail：h.asada@mfour.med.kyoto-u.ac.jp

村田武士 (ムラタ・タケシ)  
千葉大学大学院理学研究院・教授  
TEL : 043-290-2794  
FAX : 043-290-2794  
E-mail : t.murata@faculty.chiba-u.jp

寿野良二 (スノ リョウジ)  
学校法人関西医科大学医化学講座・講師  
TEL : 072-804-2343  
E-mail : sunory@hirakata.kmu.ac.jp

< 参考図表 >

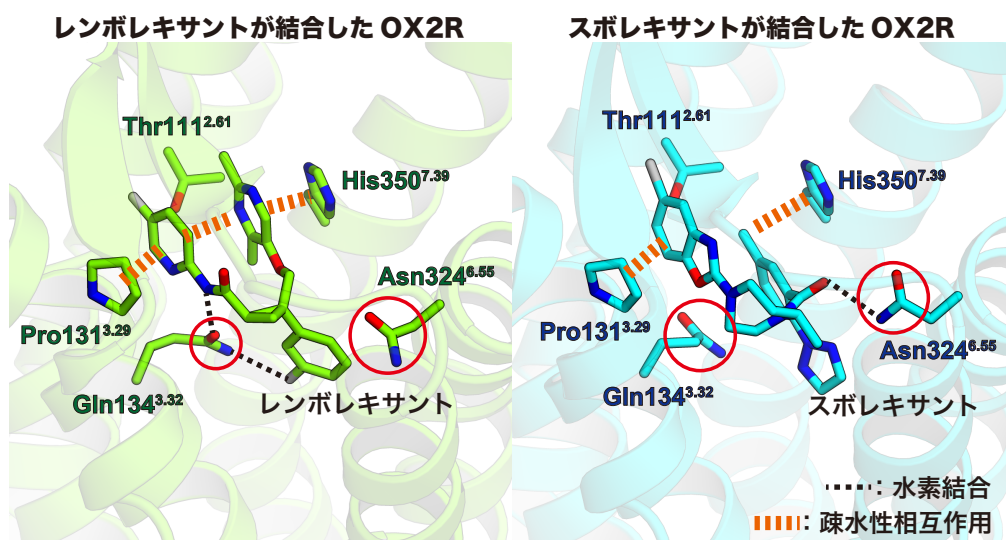


図1 OX2R に結合したレンボレキサントとスボレキサントの比較

レンボレキサントではグルタミン (Gln) と強い相互作用を形成しているが (左図)、スボレキサントではこの相互作用が認められなくなった代わりにアスパラギン (Asn) との相互作用が形成されていました (右図)。また、レンボレキサントは分子内相互作用のおかげで OX2R のプロリン (Pro) とヒスチジン (His) と効果的に相互作用が形成されていました。一方、スボレキサントでは効果的な相互作用が形成されず、これらがレンボレキサントとスボレキサントの結合力の差として現われると考えられました。

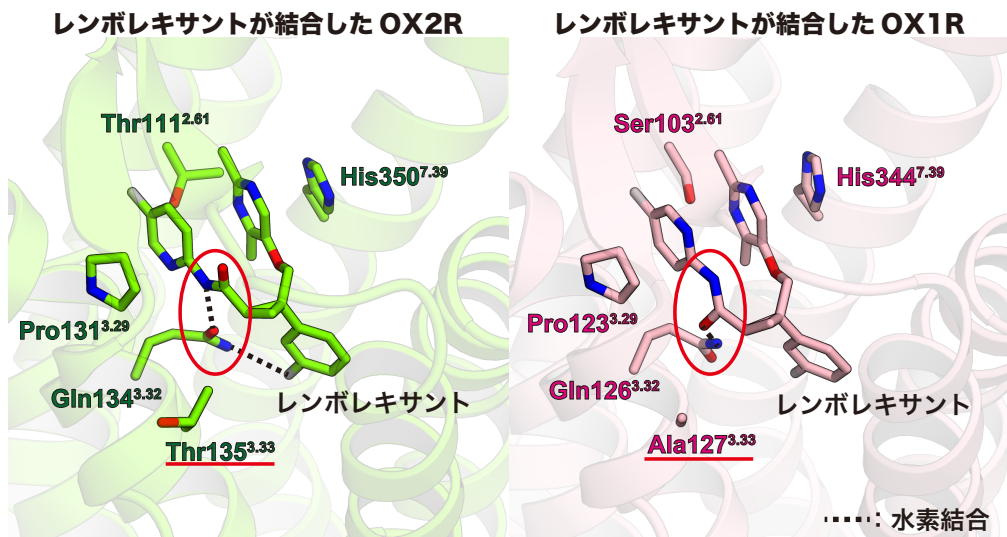


図2 レンボレキサントが結合した OX1R と OX2R の比較

レンボレキサントは OX2R (左図) と OX1R (右図) に結合する際にそれぞれ異なる形となることが分かりました。この変化は受容体側のアミノ酸の違いによるものと考えられました。OX2R ではグルタミン (Gln) の隣はスレオニン (Thr) ですが、OX1R ではアラニン (Ala) です。OX2R では、より大きな Thr のため OX1R に結合している形が取れないことが分かりました。これによりレンボレキサントは OX2R により安定に結合することが可能であると考えられました。