

THE CHEMICAL TIMES

2022 No.2 (通巻264号)
ISSN 0285-2446

特集

オピオイド受容体、
オレキシン受容体を標的とした創薬研究

02 モルヒナン系薬物の研究開発

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 特命教授 長瀬 博

09 モルヒナン型オレキシン受容体拮抗薬の発見

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 助教 斉藤 毅

16 ナルフラフィン活性立体配座に基づく 新規 κ オピオイド鎮痛薬の創出

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 助教 南雲 康行

20 オピオイド δ 受容体作動薬をターゲットとした 新規向精神薬の創薬への可能性

東京理科大学薬学部 教授 斎藤 顕宜

トピックス

26 新規な光学活性イリジウム触媒による 光学活性アミンの効率的合成法の開発

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 川田 拓馬
関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 室長 片山 武昭



KANTO CHEMICAL CO., INC.

モルヒナン系薬物の研究開発

Research and Development of Morphinan Derivatives for Drug

長瀬 博
Hiroshi Nagase

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 特命教授
International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPS-IIS), University of Tsukuba (Specially Appointed Professor)

KEYWORD ▶ オピオイド

δ-作動薬

κ-作動薬

はじめに

01

関東化学がケミカルタイムスでメディシナルケミストリーの特集として、オピオイドを取り上げるようになった。そこで、長瀬、斎藤(顕)、斉藤(毅)、南雲の4名で分担し、4つの総説を書くことにした。筆者の一人である長瀬はκ (KOR) およびδ (DOR) オピオイド受容体選択的なモルヒナン系薬物の研究開発を、斎藤(顕)はDOR作動薬KNT-127を中心にした抗鬱・抗不安薬の研究を、斉藤(毅)はオピオイド受容体とオレキシン受容体 (OXR) に関する内容を、南雲は我々が開発し、現在臨床使用されている、嫌悪性を分離したKOR作動薬ナルフラフィンの唯一の欠点であった鎮静作用を完全分離した新たなKOR作動薬YNT-1612の薬理作用を記述することにした。

分類されている通り、モルヒネのもつ薬物依存性を分離することはできなかった。

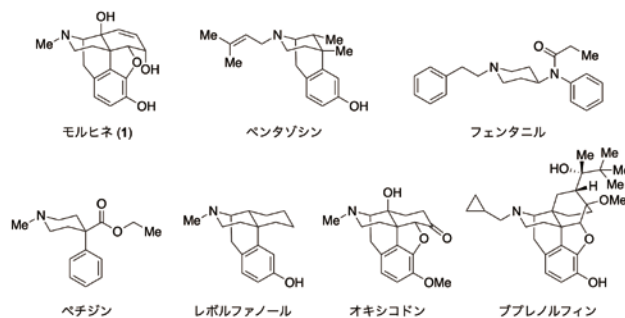


図1 モルヒネ (1) と主な合成麻薬の構造

その当時は、**1**の構造が複雑で合成困難であることから、分子構造の単純化を中心に研究が行われたため、後に記述するような理由で薬物依存を回避するという方向からは全く逆の研究となっていた。

1970年代に入り、オピオイドの薬理学的研究で一大進歩が起きた。すなわち、オピオイドが特異的に結合する脳内部位が3つのグループからほぼ同時期に発見、報告された (Snyder, Simon, Terenius, 1973年)⁴⁾。そして、HughesとKosterlitzによるブタ脳からの内因性オピオイドペプチドであるエンケファリン (2) 類の単離 (1975年) につながった⁵⁾。これをきっかけに、オピオイドペプチドの研究が盛んになり、ダイノルフィン (3)、エンドルフィンに代表される脳内ペプチドも次々に発見された。これらは体内に存在する物質であるため依存性は無いであろうという期待から、世界中で数百種類のオピオイドペプチド誘導体が合成されたが、期待に反して内因性ペプチドでも依存性を示すということが明らかとなった。このため、一時オピオイドの研究は下火となった。

しかし、この時までの研究を通して、1種類のオピオイド受容体ではこれまでに報告されてきた化合物の薬理作用を完全に説明できないことがわかりμ (MOR)、δ (DOR)、κ (KOR) の3つの

オピオイド研究の歴史
(依存性分離との戦い)¹⁾

02

人類は有史以来、モルヒネ (1) を薬、特に鎮痛薬として使用してきたが、その強力な鎮痛作用と共に麻薬性 (薬物依存性) を引き起こすことがわかり、人類はモルヒネ、すなわちオピオイドから依存性を分離する戦いを繰り返してきた。

人類の本格的な依存性分離の研究が始まったのは今から200年程前 (1804年) にSertürnerにより**1**が単離されてからであった。しかし、その複雑な構造のため平面構造が明らかにされるまで、さらに120年の年月がかかり (1925年、Robinson)、初の全合成が達成されて立体構造が確定されるまで150年 (1952年、Gates) を要した²⁾。これを契機にその必須構造単位の解析が始まり、様々な誘導体が合成された。その中には、現在でもよく知られ、オピオイドローテーション³⁾にも使用されている代表的な薬物であるペンタゾシン、フェンタニル、ペチジン、レボルファンール、オキシコドン、ブプレノルフィン等が含まれている (図1)。しかし、これらの誘導体においては、それらが未だに合成麻薬に

受容体タイプの存在が提案された。そして、各受容体タイプの薬理作用を解析することで、その依存性と分離を検討する試みが行われるようになった。そのような研究を実施するには各受容体に対する選択的な拮抗薬が必須であり、世界中でそれら3つのタイプに対する選択的拮抗薬の創出が期待された。このような研究背景の中、いち早く報告されたのが不可逆的MOR拮抗薬 β -FNA (Takemori and Portoghese, 1981年) である⁶⁾。 β -FNAによってMORをブロックした後でモルヒネを投与すると、薬物依存性が発現しないことが報告され、依存性は主にMORが関与していることが明らかになった。これを契機として、MOR以外、すなわちDORやKOR作動薬に依存性のない夢の鎮痛薬としての大きな期待がかかるようになり、世界中で再びオピオイド研究が活発になっていった。しかし、相変わらずDOR、KORが本当に依存性を発現しないかどうかの確信が得られていなかったため、この時期にもDORとKORの選択的拮抗薬の出現が大きな期待とともに待たれていた。

DOR、KOR拮抗薬の設計・合成

03

我々は、モルヒネ誘導体の構造と合成の歴史を考えていたとき、1970年代までの設計・合成方法の特徴に着目した。すなわち、当時は採算性などの理由から単純な構造の化合物を中心に設計し、分子サイズが小さくなる傾向にあった。我々は、このことが依存性分離を困難にしている（すなわち、MORに選択性のある薬物となっている）と考えた（図2）。

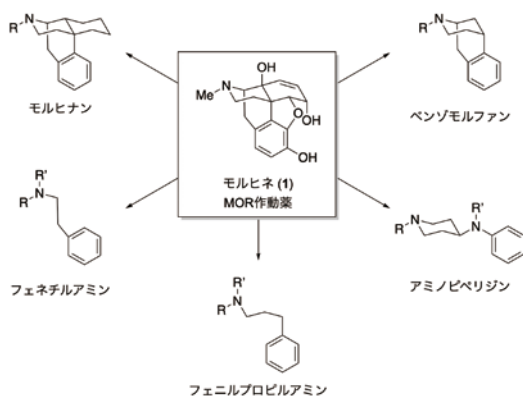


図2 1970年代までのモルヒネ分子の単純化による研究開発

一方、内因性オピオイドペプチドの構造に注目してみると、KORに比較的选择性のあるダイノルフィン (3) はかなり大きな分子であり、エンケファリン (2) はそれよりやや小さな分子でDORに選択性がある。モルヒネ (1) はMORに選択性が高く、アミノ酸でいうとチロシン—グリシン部分に相当し、さらに小さい。実際にPortogheseは、図3に示すようなモルヒネと内因性ペプチドのハイブリッド (4) を合成し、その選択性を確認した^{7a)}。そし

て、この過程でオピオイド分子の特徴も見いだした。すなわち、3つの受容体タイプ全ての活性発現に必須の共通部分（メッセージ部位）と、それぞれの受容体タイプに対する選択性発現に関与する部分（アドレス部位）との2つの部分から構成されていることである（図4）。我々はこれらの概念を『メッセージ—アドレスの概念』と称した^{7b)}。そして、この概念をMORに選択的な拮抗薬であるナルトレキソン (5) に適用し、メッセージ部位とアドレス部位の構造を適切に設計することで、DOR拮抗薬NTI (6)^{7b, 8)} やKOR選択的拮抗薬nor-BNI (7)⁹⁾ の創出につなげ、その妥当性を実証した。

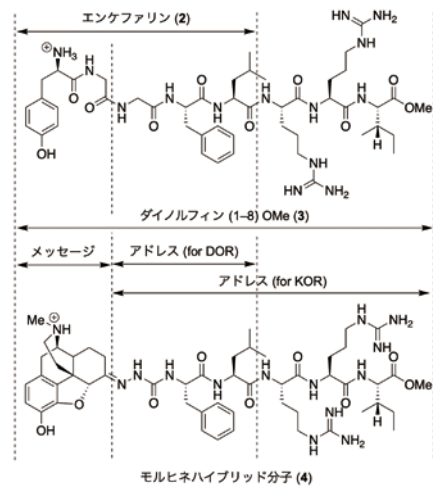


図3. 内因性オピオイドペプチドとモルヒネハイブリッド分子の構造

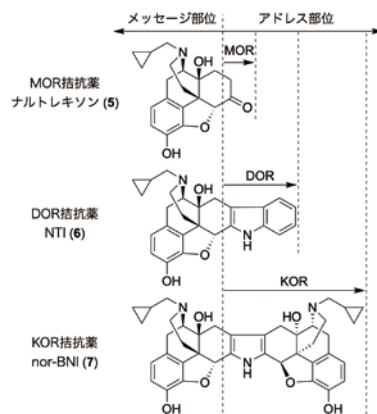


図4. メッセージ—アドレスの概念と選択的拮抗薬の構造

KOR作動薬の創製

04

KOR作動薬の研究ではアップジョン社（当時）がU-50488H (8) を発表し¹⁰⁾続いて世界中で100社以上の製薬会社や研究機関のグループがこのU-50488H誘導体の開発を行った（図5）。その結果、U-50488Hの構造を模倣したKOR作動薬は、確かに依存性が無いことが示され、益々その開発に拍車がかかった。しかし、この誘導体は薬物嫌悪性（幻覚、幻聴の発現）を示すこと

が分かったため、臨床開発後期段階にまでステージアップすることができた化合物は皆無であった。

一方我々は、KOR作動薬の設計にあたり、1つのこだわりがあった。すなわち、『オピオイドは内因性ペプチドに共通するチロシン構造を分子内に所有すべきである』というものであった。このことは、チロシン構造を持たないU-50488H (**8**) の誘導体の研究を選択しなかった理由の一つでもある。そのため、チロシン構造を分子内に有するKOR拮抗薬nor-BNI (**7**) を基にKOR選択的作動薬の設計を行うことにした。

拮抗薬を作動薬へと導くために、拮抗薬と作動薬間の構造上の特徴的な違いを利用した。すなわち、多くの受容体リガンドにおいて作動薬は拮抗薬と比較してスリムな構造を有しており、拮抗薬はリガンド結合後の受容体の構造変化を阻害するような脂溶性部分 (アクセサリー部位) が付加されていることに着目した。そして、拮抗薬からアクセサリー部位を除去すれば作動薬が得られると考え、nor-BNI (**7**) の構造をスリム化し、モルヒナン骨格の6位から6炭素長程度の適切な側鎖を伸ばすという薬物設計に到達した (図6)。

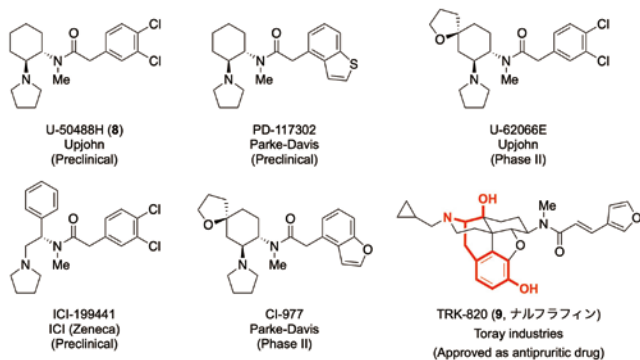


図5 U-50488H (**8**) とその誘導体の一例、および我々が開発した独自のKOR作動薬TRK-850 (**9**, ナルフラフィン) の構造。構造中赤線はチロシン構造単位。

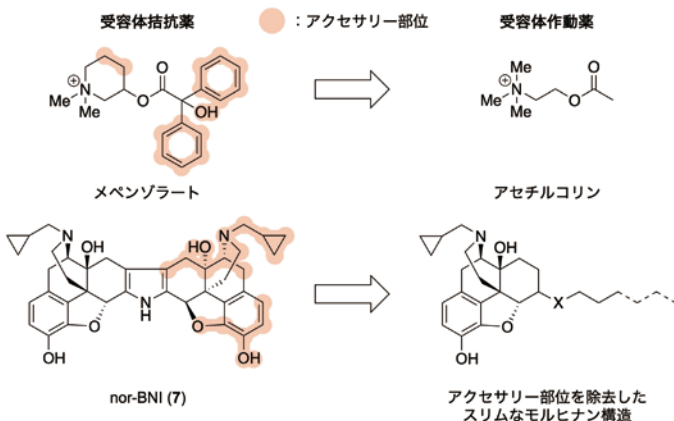


図6 受容体拮抗薬と作動薬の構造比較

4.1. KOR作動薬の構造最適化

実際の合成において、まずは、ナルトレキソン (**5**) を母核とし、エーテル結合やアミノ結合を介して6炭素長分の側鎖を結合させた化合物を合成した。これらの化合物の鎮痛効果をもとに、ス

クリーニング (酢酸ライジング試験: 酢酸を腹部に注射し、痛みにより腹部を振る行動を観察) を行った結果を図7に示す。この結果、エーテル化合物に鎮痛作用が認められ、我々の基本設計が有用であることが確認できた。これに対し、アミノ化合物では活性が極端に低下したが、この結果は、その極性の高さのため血液脳関門の通過が困難になったことに起因していると考えた。そこで分子全体の極性を低下させるため、アミドさらにはメチルアミド体を合成して活性試験を行ったところ、飛躍的な活性増強が認められた。そして、不飽和結合の導入によって側鎖の立体配座を規制し、拮抗薬に戻らない程度の脂溶性置換基 (末端アリール基) の導入によって持続性を含めた薬効改善を達成した。さらに副作用や毒性、薬物動態を総合した薬物プロファイルの最適化を経てTRK-820 (**9**, ナルフラフィン) に到達することができた¹²⁾。

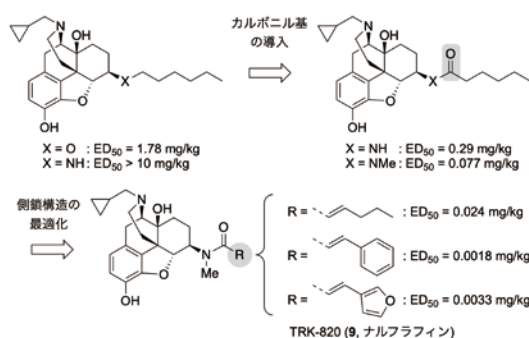


図7 各種モルヒナン誘導体のマウス酢酸ライジング試験結果

4.2. ナルフラフィン塩酸塩の薬理学的特徴

4.2.1. KOR選択性

ナルフラフィン塩酸塩 (**9**·HCl) は、モルモット回腸 (GPI) 及び、マウス輸精管 (MVD) の電気刺激による収縮を用量依存的に抑制し、そのIC₅₀値はそれぞれ0.0048 nM、0.036 nMであった。さらにその作用はMOR拮抗薬ナルトレキソン (**5**)、DOR拮抗薬NTI (**6**) ではほとんど拮抗されず、KOR受容体拮抗薬nor-BNI (**7**) で拮抗されたことから、KORに選択性の高い作動薬である^{12,13)}。

4.2.2. 鎮痛作用

ナルフラフィン塩酸塩 (**9**·HCl) の皮下投与は、ホットプレート試験 (51 °Cのプレート上に覚醒動物を置き、疼痛関連行動を観察) において0.13 µg/kg、テールフリック試験 (熱を尾に注射して痛みで尾を振る行動を観察) では0.062 µg/kg、テールプレッシャー試験 (圧力刺激を尾に加えた時の疼痛関連行動を観察) では0.009 µg/kg、酢酸ライジング試験では0.003 µg/kgのED₅₀値で鎮痛作用を示した。酢酸ライジング試験での**9**·HClの鎮痛効果 (ED₅₀値) は、皮下投与ではモルヒネ (**1**) の180倍、U-50488H (**8**) の350倍、経口投与では**1**の190倍、**8**の800倍であった¹⁴⁾。

4.2.3.条件付け場所選好試験

モルヒネ (1) は薬物依存性を、U-50488H型のKOR作動薬は薬物嫌悪性を示すことが知られ、臨床の場におけるこれらの化合物の使用を制限する結果となっている。そこで、ナルフラフィン塩酸塩 (9・HCl) の依存性、嫌悪性の検討するために、ラットを用いて条件付け場所選好 (CPP) 試験を行った。その結果、9・HClのCPPスコアは鎮痛作用の薬効用量を含む3-300 µg/kgの用量範囲で対照群のばらつきの範囲内にあり、依存性 (選好性) も嫌悪性も示さないことが明らかになった¹⁵⁾。同時に行った対照試験で、U-50488H (8) は有意な嫌悪性を、モルヒネ (1) は有意な依存性を示した。この結果は、9・HClが依存性も嫌悪性も示さない初めてのKOR作動薬であることを示している。なお、9・HClはサルにおける試験でも依存性を示さないことが確認されている¹⁶⁾。

4.2.4.術後疼痛治療薬としての開発

このようにして見いだしたナルフラフィン塩酸塩 (9・HCl) の最初の臨床開発は術後疼痛を適用にして行い、薬効確認の臨床第2相試験に入った。この段階では、確かに用量を上げていくとモルヒネ (1) と同等と言って良い鎮痛作用が認められたが、同時に鎮静作用が強くなり、安全域が狭すぎて鎮痛薬として実用には耐えないとの結論となった。

4.2.5.難治性そう痒症治療薬としての展開

以上のように、ナルフラフィン塩酸塩 (9・HCl) の術後疼痛用薬としての開発は中断した。しかし、① モルヒネ等のMOR作動薬の副作用として強いそう痒が引き起こされる場合があることと、② ナルフラフィン塩酸塩の治験においてはそう痒を訴える患者が無かったこと、また ③ 薬理的には薬物依存性と薬物嫌悪性のようにMOR作動薬とKOR作動薬は相反する作用を示すケースが多いことから、9・HClを止痒薬として適用することを思いついた。そこで、9・HClの止痒効果を評価した結果、抗ヒスタミン薬で効果の低いそう痒モデルでも有効性を示すことがわかった¹⁷⁾。我々はこれらの研究結果に基づき、腎透析患者の難治性そう痒症に適用を絞り臨床開発をすることにした。

臨床試験の結果、9・HClの2.5 µg/日、5 µg/日投与群はプラセボ投与群に比べ有意な止痒効果が得られた。また、1年間の長期安全試験で蓄積性、依存性、薬物耐性が見られず、安全で有効な薬物であることが示された。この結果により9・HClは2009年3月、「レミッチ®カプセル2.5 µg」として製造販売承認許可を得ることができた (図8)。



図8 経口そう痒症改善剤「レミッチ®カプセル2.5 µg」

の誘導体と、我々が開発したTAN-67 (11)¹⁸⁾、KNT-127 (12)¹⁹⁾の誘導体の2つに大きく分類されるが、当初ほとんどのグループはSNC-80の誘導体を研究した。しかし、この化合物群は鎮痛活性が弱い上に、痙攣やカタレプシーといった副作用が分離できず、臨床試験からいずれも撤退している。一方、TAN-67、KNT-127の誘導体はこれらの副作用を示すことはなく、現在は、抗鬱・抗不安作用を適用として開発を進めている。本章ではこれらDOR作動薬の研究開発について解説する。

上述したように、我々はオピオイドから世界で初めて依存性・嫌悪性ともに分離したKOR作動薬ナルフラフィン塩酸塩 (9・HCl) を難治性そう痒症の治療薬として市場に出すことができた。そこで次の目標は、オピオイドの3つの受容体タイプの中で残されたDOR作動薬の研究開発である。我々は当時、世界に先駆けて非ペプチド性のDOR作動薬TAN-67 (11) をすでに発表していた。以下にその設計について述べる。

5.1.TAN-67の設計・合成¹⁸⁾

TAN-67 (11) の設計にも、KOR作動薬設計の際に利用した拮抗薬のアクセサリ部位を除去するという手段を用いた。すなわち、DOR拮抗薬であるNTI (6) のアクセサリ部位の見当をつけ、それを除去することでDOR作動薬を設計することとした。図9aに示すように、NTI (6) がDORに結合する際に受容体の構造変化が生じないのは、4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖が、受容体が接近する場合に立体反発を与え、その接近を阻害しているためと考えた。アクセサリ部位は4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖であると仮定したわけである。この仮定に従って、2つのアクセサリ部位を除いたTAN-57 (13) を合成したが (図9b)、期待に反してこの化合物は全く作動活性を示さなかった。そこで、インドールのベンゼン環上に置換基を導入してその活性の変化をしてみることにした。その結果、種々の置換基を導入した化合物の中で7'位にフッ素を導入した化合物14のみが弱ながらも作動活性を示した。他のハロゲンや他の置換基 (Me、OMe、NMe₂、NO₂) でも作動活性は見られず、フッ素に関しても7'位以外の位置への導入では全く作動活性は発現しなかった。その原因解明のため、以下のような仮説を立てた。すなわち、ハロゲンの中で唯一フッ素のみが水素結合できる原子で、それ

が7'位に存在するときのみ図9cのように受容体と水素結合が可能になるというものである。活性が弱い理由は、フッ素原子が受容体の入り口付近に存在し、その構造変化を十分に引き起こせないためと考えた。この仮説に基づき、入り口からさらに内側で水素結合が可能な分子を考え、インドールからキノリン誘導体に設計を変換した。また、17位窒素置換基を種々変換し、最終的にN-Me基を有するTAN-67 (**11**) に到達した (図9d)。

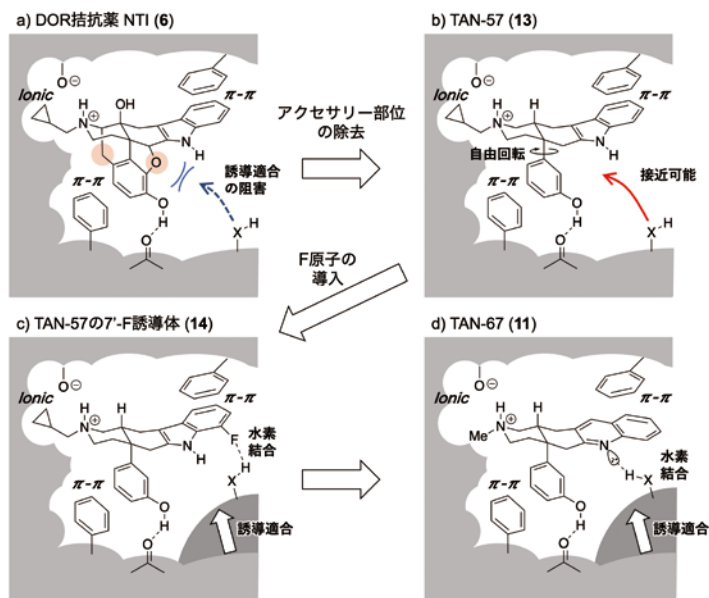


図9 NTI (**6**) からTAN-67 (**11**) への誘導

当時、TAN-67 (**11**) は世界初の非ペプチド性のDOR作動薬として注目され、世界中の研究者と共同研究を行った。その中の一人であるYamamuraは、**11**のDOR選択性はMOR選択性の2,070倍、KOR選択性の1,600倍であると報告した²⁰⁾。また、**11**及びその誘導体の作動活性も当時知られていたDORペプチドDPDPEと同等の活性 ($IC_{50} = 4.40-50.0$ nM) を示し、DOR拮抗薬のNTI (**6**) で強く拮抗された ($K_e = 0.12-0.22$ nM, $*K_e$: [拮抗薬の濃度/ IC_{50} 値]¹⁾)。しかし、この化合物は酢酸ライジン試験では鎮痛活性を示した一方 ($ED_{50} = 30$ mg/kg)、期待に反してテールフリック試験では全く活性を示さなかった。また、この当時我々はKOR作動薬の開発に注力していたため、DOR作動薬については10年以上も手つかずの状況が続いた。その間、世界中の製薬会社がDOR作動薬の研究を行っていたが、開発が進んだほとんどの化合物はNIHの開発したSNC-80 (**10**) の誘導体であった (図10)。しかし、この誘導体は活性が不十分であることに加えて、重篤な副作用である痙攣、カタレプシーが発現するという共通の性質を有しており、臨床試験にあがった化合物もあったが、未だDOR作動薬は世に出ていない。このような状況の中、我々は再びDOR作動薬の開発研究を開始した。

5.2.KNT-127の設計・合成 (アクセサリ部位の再検討)¹⁹⁾

TAN-67 (**11**) の研究の際にはNTI (**6**) やそのキノリン誘導体 (例えば化合物**15**) の4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖の両

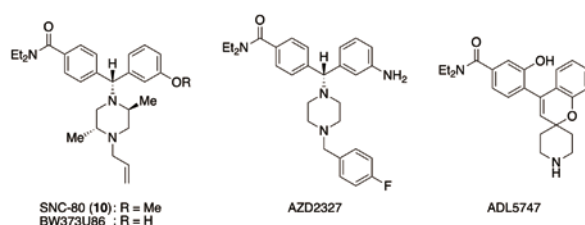


図10. 代表的なSNC-80 (**10**) 誘導体の構造

方をアクセサリ部位と仮定した。このアクセサリ部位が分子の立体配座を固定しているため、受容体との相互作用が困難になっていると考えた。しかし、4,5-エポキシ環のみを除去した構造 (モルヒナン骨格) の分子模型を検討中に、10位メチレン鎖が存在するSN-28 (**16**) でもフェノール環は受容体が接近できる位置まで十分回転可能であることに気がついた (図11)。

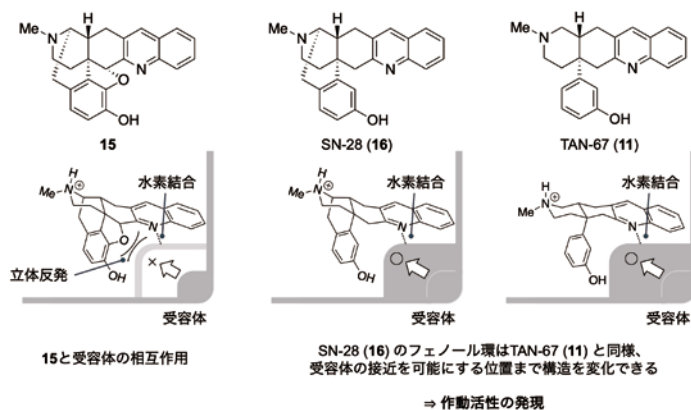


図11. TAN-67 (**11**), **15**およびSN-28 (**16**) の立体配座と受容体相互作用

このように**16**のフェノール環がある程度回転可能であれば10位メチレン鎖はアクセサリ部位ではないことになる。この考えを確認するために、分子動力学配座解析プログラムCAMDAS (Conformational Analyzer with Molecular Dynamics And Sampling)²¹⁾による計算を行った結果、4,5-エポキシ環のある化合物**15**とは異なり、モルヒナン誘導体**16**は**11**とほぼ同じ配座を取ることが確認できた (図12)²¹⁾。

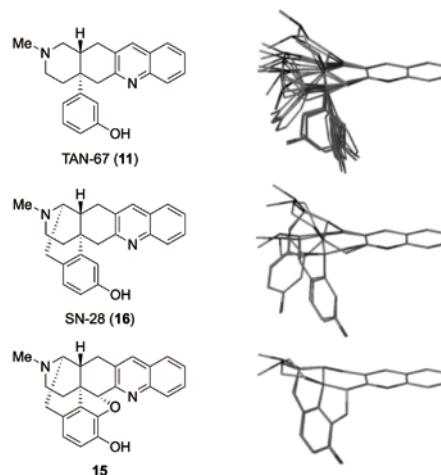


図12 CAMDASによるTAN-67 (**11**), **15**およびSN-28 (**16**) の配座解析

この結果を基に、4,5-エポキシ環のみ除去したキノリン誘導体、すなわち、モルヒナンのキノリン誘導体を合成して活性を検討したところ非常に強い作動活性が確認できた。これらの誘導体のほとんどが $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ アッセイで強い作動活性を示し、中でも先のSN-28 (**16**)²²⁾はTAN-67 (**11**; $\text{ED}_{50} = 0.7 \text{ nM}$) の約15倍の活性 ($\text{ED}_{50} = 0.047 \text{ nM}$) であった。

このように期待通りの活性が得られたので、次に酢酸ライジング試験による鎮痛効果を検討した。しかし、*in vitro*での強い活性にもかかわらず、**16**は皮下投与では全く鎮痛作用を示さなかった。この理由として**16**の血液脳関門の透過性が不十分であることが考えられたため、次に髄腔内投与による鎮痛作用の確認を行った。その結果、驚いたことに**16**は**11**の100倍の用量依存的な鎮痛活性を示すことがわかった ($\text{ED}_{50} = 0.095 \text{ nmol/mouse}$)。この事実は、**16**の極性が高く、血液脳関門の透過が困難であることを支持している。そこで、極性を低下させるため、14位に水酸基を導入することを考案した。14位の水酸基は17位窒素と水素結合をする位置にあり、14位水酸基の無い化合物よりも極性が低いことが知られていたからである²³⁾ (図13)。

SN-28 (**16**) は鎮痛作用を髄腔内投与では示すが、皮下投与では示さない。

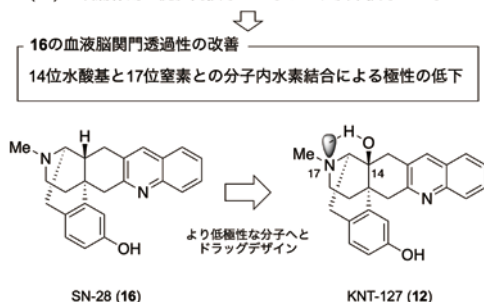


図13 SN-28 (**16**) からKNT-127 (**12**) のドラッグデザイン

この考えに基づき、**16**の14位に水酸基を導入したKNT-127 (**12**) を合成し、その皮下投与での鎮痛作用を酢酸ライジング試験により確認したところ期待通りに低用量で非常に強い鎮痛作用を示した ($\text{ED}_{50} = 1.21 \text{ mg/kg}$)。この活性は今までに報告されたDOR作動薬の中で最も強い値である (SNC-80 (**10**) の50倍、TAN-67 (**11**) の30倍)¹⁹⁾。

5.3. SN-28及びKNT-127の活性向上の機序

我々はNTI (**6**) の10位メチレン鎖がアクセサリ部位ではないと仮定してSN-28 (**16**) とKNT-127 (**12**) 誘導体を設計・合成し、活性がTAN-67 (**11**) の30倍に向上した化合物を得ることができたため、ここではその理由を考察したい。

図14に示すように、SN-28 (**16**) は10位メチレン鎖によりフェノール環の回転がある程度制限されている。その結果、フェノール性水酸基が受容体との水素結合に適切な位置に存在している確率が高く、受容体結合が強くなっている。一方、10位メチレン鎖の無いTAN-67 (**11**) ではフェノール性水酸基は自由に回転

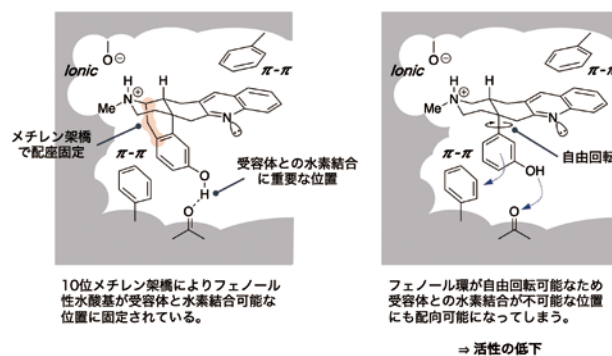


図14 SN-28 (**16**) とTAN-67 (**11**) の受容体結合予想図

できるため、受容体との水素結合に不利となっていることが結合能の低下に繋がっていると考えられる。KNT-127 (**12**) についても、導入された14位水酸基はフェノール環の回転にほとんど影響を与えないため、SN-28 (**16**) と同様に高い活性を保持できていると考えている。

なお、KNT-127 (**12**) の薬理作用は東京理科大学薬学部の斎藤顕宜教授により詳細な研究が展開され、現在、抗鬱・抗不安作用が主な適応症として考えられている²⁴⁾。この詳細な研究結果については本誌の四番目の総説に解説される。

おわりに

06

有史以来の懸案であった『オピオイドから依存性を分離する』という多くの試みの中で、まずKOR作動薬に依存性が無いことが明らかとなり、世界中でその鎮痛薬としての開発競争が行われた。ところが、アップジョン社のU-50488H (**8**) をはじめとする誘導体は薬物嫌悪性といった深刻な副作用のために医薬品としての開発は困難を極めた。そのような状況の下、我々は**8**とは全く構造の異なるKOR作動薬TRK-820 (**9**) を設計・合成することにより、依存性と嫌悪性の双方を分離した初めてのKOR作動薬 ナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) を開発し、難治性そう痒症の治療薬として上市することに成功した。鎮痛薬ではなく止痒薬としてではあるが、依存性が分離されたオピオイド薬物を世界で初めて世に出すことができたことは、オピオイドの依存性分離の歴史上大変意義深いことであると自負している。なお、U-50488H型誘導体はいまだに止痒薬としても上市されていない。

また、DOR作動薬の研究では、現在知られている非ペプチド性のDOR作動薬の中で最も活性が強く、全身投与可能なKNT-127 (**12**) を見いだした。特筆すべきは、他社が先行して開発を進めていたSNC-80 (**10**) の誘導体は、活性が弱く上にはほとんどの化合物で痙攣やカタレプシーが発現し、臨床試験が中止されている。しかし、**12**に代表されるキノリン系モルヒナン誘導体は、そのような副作用は鎮痛用量の100倍でも発現していない²⁴⁾。今後はさらに活性と選択性の向上を目指し、DORの真の薬理作用を解明する予定である。現在までのデータではDORは鎮痛作

用ばかりでなく抗鬱・抗不安作用、抗頻尿作用、神経細胞保護作用等が報告されているが、全身投与において低用量で有効な作用薬が報告されていなかったため、上記主作用、副作用の確認が不十分である。このような背景の下、企業ではなく大学の研究室から**12**のようなリード化合物が得られたことは、大学発の創薬研究としても非常に有意義な結果であるといえる。

また、ナルフラフィン (**9**) は止痒作用発現の用量では鎮静作用が分離しているが人における鎮痛作用の用量では重篤な鎮静作用が発現し、鎮痛薬としての適用ができなかった。しかし、その後の我々の長年の努力の結果、鎮静作用、嫌悪作用が酢酸ライジングによる鎮痛用量の約1,000倍分離した新たなKOR作用薬 YNT-1612を開発した。その薬理作用の詳細は本誌の南雲博士による総説で解説する。

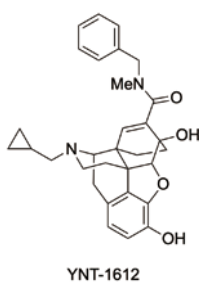


図15 新規KOR作用薬YNT-1612の構造式

さらに、**9**が他社のKOR作用薬と異なり嫌悪性が分離した機序についてはオレキシン1受容体 (OX₁R) が関与していることを見いだした²⁵⁾。U-50488Hに代表される他社のKOR作用薬はOX₁Rには親和性を示さなかった。この発見を契機にオピオイド受容体とOX₁Rの関係について詳細に研究を行った結果については本誌の齊藤毅博士の総説で解説する。

参考文献

- 1) A. F. Casy, R. T. Parfitt, "Opioid analgesics: Chemistry and Receptors", (Plenum Press, NEW York, 1986).
- 2) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **78**(7), 1380-1393(1956).
- 3) オピオイドローテーションとは慢性疼痛に用いられるオピオイド鎮痛薬の使用において、副作用の改善や鎮痛効果の増強を目的として他のオピオイドに切り替えることを言う。
- 4) (a) C. B. Pert, S. H. Snyder, *Science* **179**(4077), 1011-1014 (1973). (b) E. J. Simon, J. M. Hiller, I. Edelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **70**(7), 1947-1949 (1973). (c) L. Terenius, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **32**(3-4), 317-320 (1973).
- 5) J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan, H. R. Morris, *Nature* **258**(5536), 577-579 (1975).
- 6) A. E. Takemori, D. L. Larson, P. S. Portoghese, *Eur. J. Pharmacol.* **70**(4), 445-451 (1981).
- 7) (a) A. W. Lipkowski, S. W. Tam, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* **29**(7), 1222-1225 (1986). (b) P. S. Portoghese, M. Sultana, H. Nagase, A. E. Takemori, *J. Med. Chem.* **31**(2), 281-282 (1988).
- 8) P. S. Portoghese, M. Sultana, A. E. Takemori, *Eur. J. Pharmacol.* **146**(1), 185-186(1988).
- 9) (a) P. S. Portoghese, A. W. Lipkowski, A. E. Takemori, *Life Sci.* **40**(13), 1287-1292 (1987). (b) A. E. Takemori, B. Y. Ho, J. S. Naeseth, P. S. Portoghese, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**(1), 255-258 (1988). (c) A. W. Lipkowski, H. Nagase, P. S. Portoghese,

- Tetrahedron Lett.* **27**(36), 4257-4260 (1986).
- 10) R. A. Lahti, P. F. VonVoigtlander, C. Barsuhn, *Life Sci.* **31**(20-21), 2257-2260 (1982).
- 11) S. N. Calderon, R. B. Rothman, F. Porreca, J. L. Flippen-Anderson, R. W. McNutt, H. Xu, L. E. Smith, E. J. Bilsky, P. Davis, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **37**(14), 2125-2128 (1994).
- 12) (a) H. Nagase, J. Hayakawa, K. Kawamura, K. Kawai, Y. Takezawa, H. Matsuura, C. Tajima, T. Endo, *Chem. Pharm. Bull.* **46**(2), 366-369 (1998). (b) K. Kawai, J. Hayakawa, T. Miyamoto, Y. Imamura, S. Yamane, H. Wakita, H. Fujii, K. Kawamura, H. Matsuura, N. Izumimoto, R. Kobayashi, T. Endo, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem.* **16**(20), 9188-9201 (2008). (c) T. Seki, S. Awamura, C. Kimura, S. Ide, K. Sakano, M. Minami, H. Nagase, M. Satoh, *Eur. J. Pharmacol.* **376**(1-2), 159-167 (1999).
- 13) Y. Wang, K. Tang, S. Inan, D. Siebert, U. Holzgrabe, D. Y. W. Lee, P. Huang, J.-G. Li, A. Cowan, L.-Y. Liu-Chen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**(1), 220-230(2005).
- 14) T. Endoh, H. Matsuura, A. Tajima, N. Izumimoto, C. Tajima, T. Suzuki, A. Saitoh, T. Suzuki, M. Narita, L. Tseng, H. Nagase, *Life Sci.* **65**(16), 1685-1694 (1999).
- 15) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会, "オピオイドの基礎と臨床", ミクス, 東京, 2000).
- 16) 中尾 薫, 安藤晃裕, 平形美樹人, 安藤直生, 竹下浩一郎, 宮本庸平, 望月英典, *日薬理誌*, **135**(5), 205-214(2010).
- 17) (a) Y. Kuraiishi, T. Nagasawa, K. Hayashi, M. Satoh, *Eur. J. Pharmacol.* **275**(3), 229-233 (1995). (b) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会, "鎮痛・オピオイド研究最前線", (エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2002).
- 18) H. Nagase, K. Kawai, J. Hayakawa, H. Wakita, A. Mizusuna, H. Matsuura, C. Tajima, Y. Takezawa, T. Endoh, *Chem. Pharm. Bull.* **46**(11), 1695-1702 (1998).
- 19) H. Nagase, T. Nemoto, A. Matsubara, M. Saito, N. Yamamoto, Y. Osa, S. Hirayama, M. Nakajima, K. Nakao, H. Mochizuki, H. Fujii, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**(21), 6302-6305 (2010).
- 20) R. J. Knapp, R. Landsman, S. Waite, E. Malatynska, E. Varga, W. Haq, V. J. Hruby, W. R. Roeske, H. Nagase, H. I. Yamamura, *Eur. J. Pharmacol.* **291**(2), 129-134 (1995).
- 21) H. Tsujishita, S. Hirono, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **11**(3), 305-315 (1997).
- 22) H. Nagase, Y. Osa, T. Nemoto, H. Fujii, M. Imai, T. Nakamura, T. Kanemasa, A. Kato, H. Gouda, S. Hirono, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**(10), 2792-2795(2009).
- 23) H. Nagase, A. Abe, P. S. Portoghese, *J. Org. Chem.* **54**(17), 4120-4125 (1989).
- 24) A. Saitoh, A. Sugiyama, T. Nemoto, H. Fujii, K. Wada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, *Behav. Brain Res.* **223**(2), 271-279 (2011).
- 25) Y. Nagumo, K. Katoh, K. Iio, T. Saitoh, N. Kutsumura, N. Yamamoto, Y. Ishikawa, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, T. Baba, R. Tanimura, M. Yanagisawa, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**(17), 127360, (2020).

モルヒナン型 オレキシン受容体拮抗薬の発見

Discovery of OX₁R specific antagonists bearing morphinan skeleton

齊藤 毅
Tsuyoshi Saitoh

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 助教
International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba (Assistant Professor)

KEYWORD ▶ モルヒナン オレキシン受容体 拮抗薬

はじめに

01

オレキシンは、1998年に柳沢、櫻井らにより内因性リガンドが不明なGタンパク質共役型受容体 (orphan G-protein coupled receptor, orphan GPCR) の内因性リガンドとして同定された神経ペプチドである¹⁾。オレキシンには、オレキシンAとBの2種類のイソペプチドが存在し、2つのGPCR (OX₁R、OX₂R) に結合する。OX_{1/2}Rは共にGタンパク質のサブクラスのうち主にGqタンパク質に共役し、オレキシンA (33アミノ酸) はOX₁RとOX₂Rの双方を活性化し (EC₅₀ = 30 nM for OX₁R, 34

nM for OX₂R, OX₁R/OX₂R = 0.88)、オレキシンBはOX₂Rを選択的に活性化する (EC₅₀ = 2,500 nM for OX₁R, 60 nM for OX₂R, OX₁R/OX₂R = 41.7)。オレキシンを産生する神経細胞 (オレキシン神経) は、脳内の視床下部外側野に局在しており、オレキシンの脳室内投与は摂食量を有意に増加させたことから、発見当初は摂食行動を制御する神経ペプチドであると考えられていた。しかしその後、オレキシン産生能を遺伝学的に欠損させたマウスが過眠症の一種であるナルコレプシーの症状を呈することが明らかとなり、オレキシン系は睡眠覚醒の制御にも重要な役割を果たしていることが明らかになった²⁾。また、OX₁R欠損マウスではナルコレプシー症状は見られないのに対し、OX₂R欠損

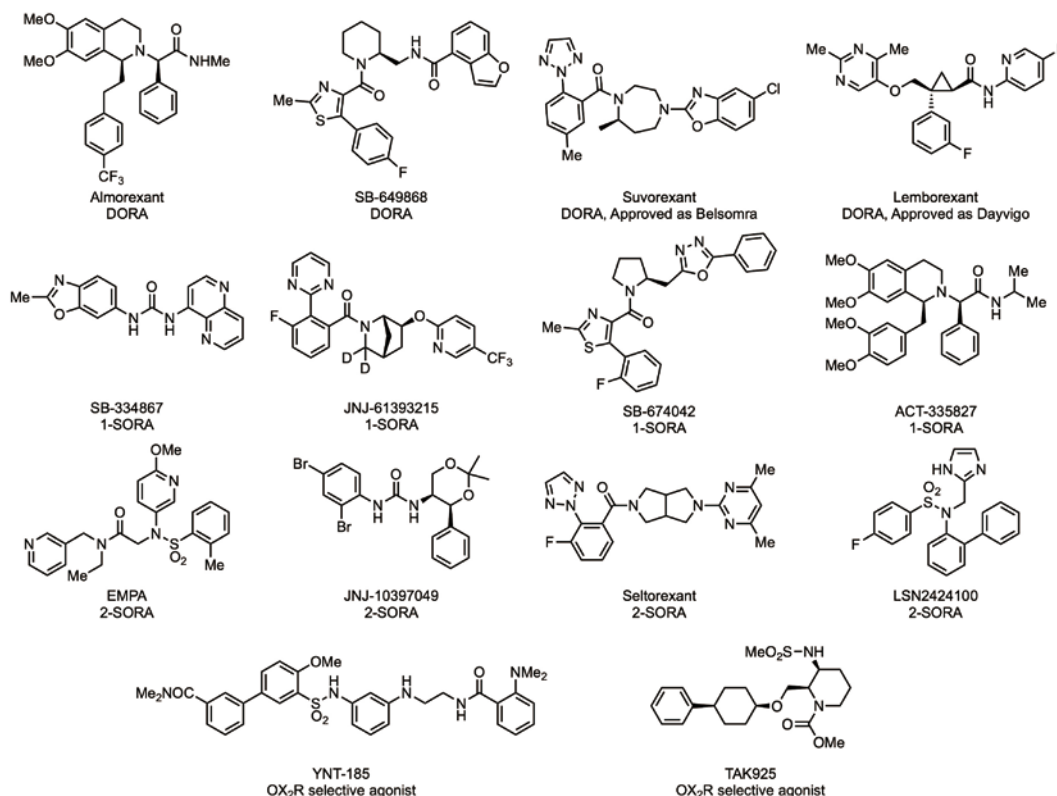


図1. オレキシン受容体リガンドの一例

マウスではその症状を呈することから、覚醒の維持にはOX₂Rが介するシグナルが重要であることが示唆されている。

オレキシンの発見以降、その生理的役割の重要性からオレキシン受容体を標的とする創薬研究が一気に加速した。特にオレキシン系が覚醒の維持を担っていることから、オレキシン受容体を拮抗阻害する拮抗薬が睡眠導入薬として注目を集め、これまでに様々な構造を有する受容体非選択的拮抗薬 (DORAs)、OX₁R選択的拮抗薬 (1-SORAs)、OX₂R選択的拮抗薬 (2-SORAs) が報告されてきた (図1)³⁾。2014年には米国メルク社が開発した Suvorexant (商品名:ベルソムラ[®]) が、2020年にはエーザイ社が開発した Lemborexant (商品名:デエビゴ[®]) が不眠症治療薬として日本にて承認され、販売に至っている (図1)。また、オレキシンの欠損がヒトにおけるナルコレプシー1型 (情動脱力発作 (カタプレキシー) を伴うナルコレプシー) の発症原因であることが明らかになり⁴⁾、またカタプレキシーがOX₂Rの活性化により改善される⁵⁾ことからOX₂Rを活性化する作動薬がナルコレプシー治療薬として期待されている。OX₂R作動薬の研究開発は、我々のグループが世界に先駆けて創製したOX₂R選択的作動薬 YNT-185⁶⁾を皮切りにTAK-925⁷⁾など低分子作動薬が続々と報告され、にわかに活気づいてきた。

最近、オレキシン系は睡眠覚醒の調節だけでなく、痛みや情動機能、報酬系においても重要な役割を果たしていることが報告されている。オレキシン神経は、不安、恐怖、嫌悪、報酬などに関連する神経回路に投射し、OX₁Rの活性化を介して不安や恐怖行動の惹起やアルコール、コカイン、モルヒネなどの薬物に対する依存の形成を調節しており、OX₁R拮抗薬は不安障害やPTSD、薬物依存症の治療薬としても期待が持たれている。しかしながら、現在使用されているオレキシン受容体拮抗薬はいずれもOX₁R/OX₂Rの双方に結合するため、OX₂Rを拮抗阻害することによる覚醒の抑制、つまり薬物投与による鎮静作用が問題となっている。そのため、OX₂Rに対して結合親和性を示さずOX₁Rに選択的に結合する拮抗薬は、上述の疾患の新たな治療薬開発において重要な研究課題である。

本稿では、我々が見出したモルヒネ様骨格 (モルヒナン骨格) を有するOX₁R特異的オレキシン受容体拮抗薬の開発研究について紹介する。

ナルフラフィンのオレキシン受容体拮抗活性の発見

02

2000年代初頭から2015年にかけてオレキシン神経に含まれる神経伝達因子に関する研究が行われ、オレキシン神経において興奮性の刺激を惹起するオレキシンと抑制性の刺激を惹起するκオピオイド受容体 (KOR) の内因性リガンドであるダイノルフィンが共発見し、同じシナプス小胞に共包されていることが報告された。興味深いことに、これら2つの神経ペプチドは、報酬系や不安に関連する脳領域に含まれるOX₁RとKORの両方を発現する神経細胞において受容され、互いの機能を調節し合っていることも明らかとなった⁸⁾。また、OX₁RとKORが細胞膜上でヘテロ二量体を形成することでシグナル伝達を変化させることも報告され、これら2つの受容体の間には密接な関係が存在していることが示唆されている。一方で、我々のグループが長年取り組んできたKORの研究分野に注目すると、U-50488H⁹⁾に代表されるKOR作動薬は薬物に対する強い嫌悪感と不快感を誘発する¹⁰⁾ために臨床試験早期に撤退され、KOR作動薬の中でナルフラフィン(1)¹¹⁾のみが薬物嫌悪作用を示さずに腎臓透析患者用鎮痒薬として上市に至っていた。我々は、KOR作動薬間の作用の違いがOX₁R-KOR系に由来するのではないかと仮説を立て、U-50488Hやナルフラフィンを含む独自に構築したオピオイドライブラリーを用いてオレキシン受容体拮抗活性を評価した。その結果、ナルフラフィン(1)のみがOX₁Rに対して中程度の拮抗活性 (K_i = 250 nM for OX₁R) を示し、KOR作動薬であるU-50488H(2)やKOR拮抗薬nor-BNI、その他のモルヒナン誘導体はオレキシン受容体にほとんど結合しないことを見出した (図2)¹²⁾。

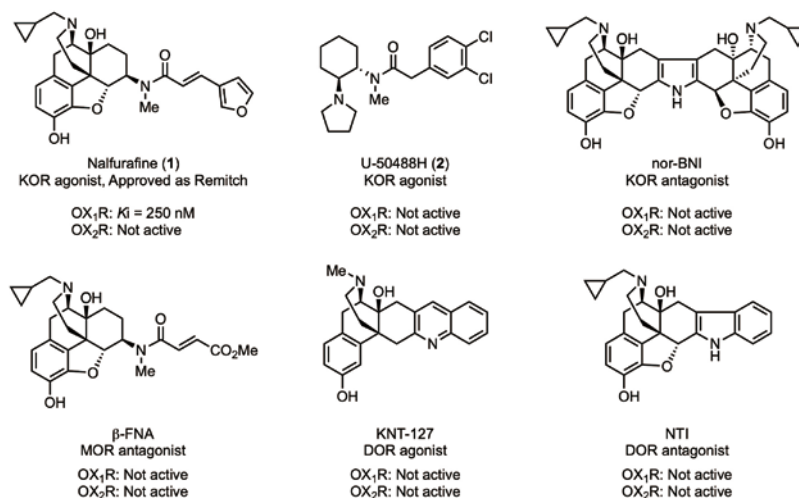


図2 オピオイドリガンドの構造とOX₁R拮抗作用

OX₁Rに対する結合親和性においてナルフラフィン (1) とU-50488H (2) で違いが見られたことから、マウスにおける行動の変化にこれらの違いが反映されるかについて調べることとした¹³⁾。マウスは不快感が惹起されることで逃避行動から滑車運動を有意に増加することが知られる。U-50488H (2) は野生型マウスおよびOX₁R欠損マウスともに非活動期における滑車走行量を有意に増加させた (図3a)。一方、ナルフラフィン (1) は野生型マウスでは滑車走行量に有意な変化は見られなかったのに対し、OX₁R欠損マウスでは滑車走行量の有意な増加が観察された。続いて、薬物に対する嫌悪作用を評価するために条件付け場所嫌悪 (CPA) 試験についても検討したところ、U-50488H (2) は野生型マウスおよびOX_{1/2}R二重欠損マウスにおいて用量依存性的かつ有意に嫌悪作用を誘導した一方で、ナルフラフィン (1) はOX_{1/2}R二重欠損マウスにおいてのみ有意な場所嫌悪作用を誘導した (図3b, c)。また、ナルフラフィン (1) による条件付け場所嫌悪はOX₁R欠損マウスで選択的に誘導され、野生型およびOX₂R欠損マウスでは誘導されなかった (図3d)。これらの結果は、ナルフラフィン (1) の有するOX₁R親和性がKOR作動薬に由来する嫌悪作用を抑制していることを示唆しており、これが「ナルフラフィン (1) がU-50488H (2) など他のKOR作動薬とは異なり嫌悪作用を示さない」という長年の謎を解く手がかりとなると考えている。

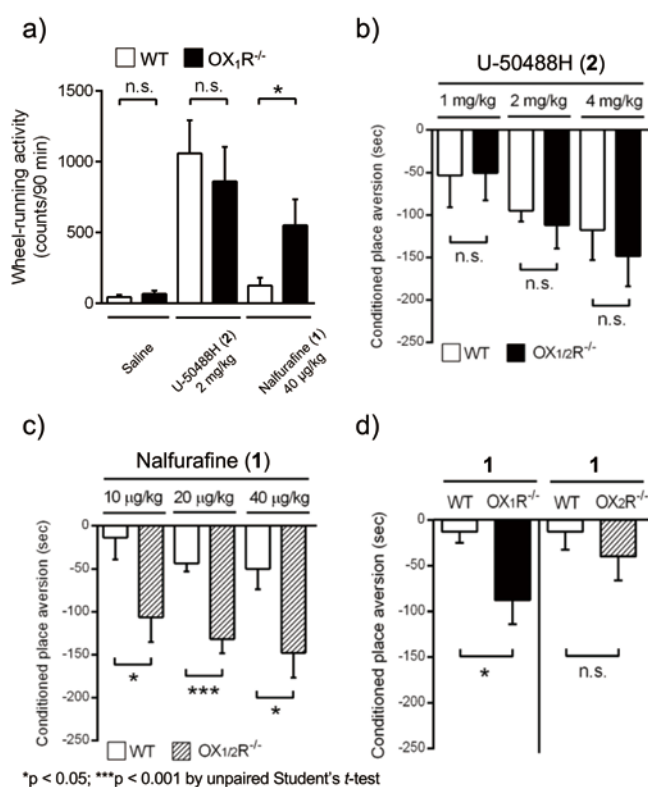


図3 ナルフラフィン (1) とU-50488H (2) を用いた行動薬理学評価の結果

モルヒナン骨格 (A) はコデインやモルヒネに代表されるオピオイド鎮痛薬に共通する骨格であり、上市薬の多くでモルヒナン骨格ならびにその類縁構造を目にすることが出来る (図4)。μオピオイド受容体 (MOR) に由来する依存症や便秘などの深刻な副作用を除けば、モルヒナン骨格は中枢移行性の高いドラッグライクな骨格である。しかし、この骨格の創薬現場での利用は、いくつかの例外¹⁴⁾を除いてはオピオイド受容体に限定されていた。上述のように、我々は臨床使用されているKOR作動薬 ナルフラフィン (1) がOX₁R拮抗活性を示すことを見出したことから、新たなモルヒナン骨格の活用としてオレキシン受容体特異的なモルヒナン型拮抗薬の開発に着手した¹²⁾。

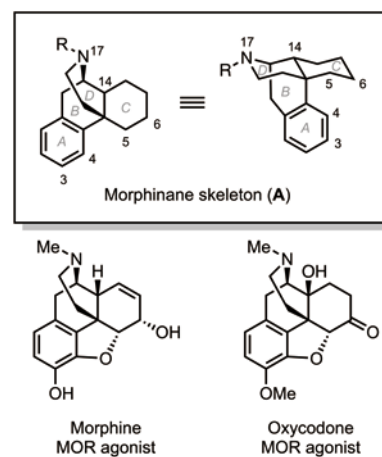


図4 モルヒナン骨格 (A) とその類縁医薬品の構造

オレキシン受容体特異的なモルヒナン型拮抗薬の開発には、まずはナルフラフィンの有する強力なオピオイド受容体作動薬活性を分離する必要がある。そこで、長年のオピオイド研究の構造活性相関情報から、オピオイド受容体親和性が減弱する構造変換を取り入れた誘導体を設計、合成し、オレキシン受容体拮抗活性を評価することとした。モルヒナン骨格上3位フェノール性水酸基はオピオイド受容体への結合に重要な役割を果たすことから、まずは3位メチルエーテル体3のオレキシン受容体拮抗活性を評価したところ、1よりも11倍強いOX₁R拮抗作用を有することがわかった (図5)。一方で、フェノール性水酸基を還元除去した3位水素体4ではオレキシン受容体拮抗活性は大きく減弱した。

続いて、3位メチルエーテル体3を基盤として、17位窒素置換基について検討した。モルヒナン骨格の17位塩基性窒素は生理的条件下でプロトン化され、オピオイド受容体の酸性アミノ酸残基とイオン性相互作用を形成することが知られる。そこで、アルキルアミノ基をアミド基やスルホンアミド基に変換したところ、アセチル基を導入した誘導体5では活性の減弱が見られたものの、芳香環や*t*-Bu基のような嵩高い置換基を有するアミド、スルホンアミド誘導体6-12はいずれも強いOX₁R拮抗活性を示した (表1)。この結果は、カチオン性アミノ基を認識するオピオイド受

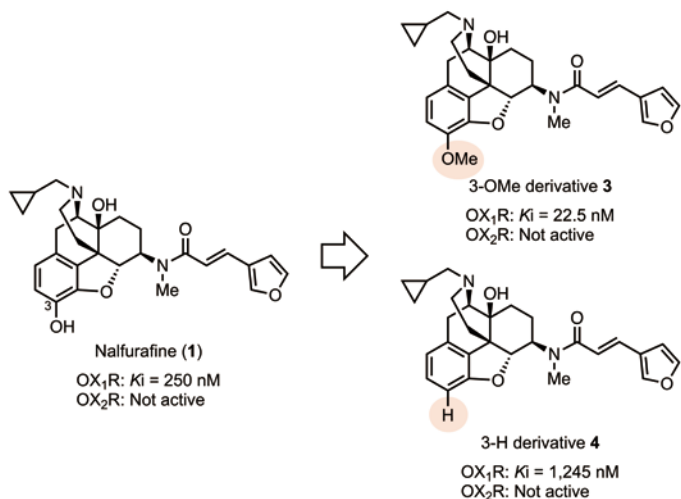


図5 ナルフラフィン3位誘導体のオレキシン受容体拮抗活性

容体とは異なり、オレキシン受容体は嵩高いアミド、スルホンアミド基を認識していることを示唆していた。ここで、良好なOX₁R拮抗活性を示したベンゼンスルホンアミド誘導体 YNT-707 (**12**) について、芳香環上の置換基の検討を行ったところ、オルト位に置換基を有する誘導体において強力なOX₁R拮抗活性が見られ、特にオルト位にメチル基 (**13**)、クロロ基 (**14**)、ニトリル基 (**15**)、ニトロ基 (**16**)、ジメチルアミノ基 (**17**) を有する誘導体でK_i < 2.0 nMの結合親和性を示すことが明らかとなった。ここで、我々のオピオイド受容体とオレキシン受容体の活性分離に関する分子設計の正当性を確認するために、誘導体**6**, **7**, **9**, **12**のオピオイド受容体結合親和性を評価したところ、Boc基を有する誘導体**7**で弱いKOR親和性が見られたものの、その他の誘導体では全くオピオイド受容体には結合しない結果であった。このことから、3位フェノール性水酸基と17位窒素を適切に官能基化すること

表1 17位窒素上置換基を変換した誘導体のオレキシン受容体拮抗活性

R	Compd	Activity	R	Compd	Activity
	5	OX ₁ R: K _i = 541 nM OX ₂ R: Not active		10	OX ₁ R: K _i = 12.1 nM OX ₂ R: Not active
	6	OX ₁ R: K _i = 12.0 nM OX ₂ R: Not active		11	OX ₁ R: K _i = 5.94 nM OX ₂ R: Not active
	7	OX ₁ R: K _i = 4.15 nM OX ₂ R: Not active	12 (YNT-707) (R' = H)	OX ₁ R: K _i = 8.14 nM OX ₂ R: Not active	
	8	OX ₁ R: K _i = 14.0 nM OX ₂ R: K _i = 725 nM	13 (R' = Me)	OX ₁ R: K _i = 4.15 nM OX ₂ R: Not active	
	9	OX ₁ R: K _i = 541 nM OX ₂ R: Not active	14 (R' = Cl)	OX ₁ R: K _i = 1.70 nM OX ₂ R: Not active	
			15 (R' = CN)	OX ₁ R: K _i = 1.96 nM OX ₂ R: Not active	
			16 (R' = NO ₂)	OX ₁ R: K _i = 1.81 nM OX ₂ R: Not active	
			17 (R' = NMe ₂)	OX ₁ R: K _i = 1.92 nM OX ₂ R: Not active	

で、オピオイド受容体とオレキシン受容体の活性を有意に分離することが出来ることが示された。

一連の強力なOX₁R拮抗薬を見出すことができたため、*in vivo*での薬理評価を試みたところ、いずれの化合物も水への溶解性が低く、*o*-ジメチルアミノ体**17**を塩化しても十分な水溶性の改善が見られなかった。そこで、二価の塩とすべく**17**の6位アミド基上のフラン環を塩化可能なピリジン環へと変換した誘導体を合成し、活性を調査した (表2)。その結果、3-ピリジン誘導体**19**では活性が低下し、4-ピリジン誘導体**20**では拮抗活性が見られなかった一方で、2-ピリジン誘導体 YNT-1310 (**18**) が最も強力なOX₁R拮抗活性を有することを見出した。また、**18**はOX₂Rおよびオピオイド受容体に対しては全く結合親和性を示さなかったことから、YNT-1310 (**18**) はOX₁R特異的拮抗薬であることがわかった。

YNT-1310 (**18**) を用いた塩種の検討により二硫酸塩が高い水溶性を示したことから、**18**・2H₂SO₄を用いて*in vivo*薬理評価を実施した。前述のようにOX₁Rは薬物依存ならびにそれにより引き起こされる離脱症状に関与することから、モルヒネ依存症マウスをモデルとしてOX₁R特異的拮抗薬の効果を検証した。MOR作動薬であるモルヒネを慢性的に投与することでモルヒネ依存を誘導したマウスに、MOR拮抗薬であるナロキソンを投与 (ナロキソンチャレンジ) すると急激なMOR刺激の枯渇により離脱症状が頻出する。このうち、体重減少、下痢、跳躍行動の代表的な症状を指標として、YNT-1310 (**18**) 投与の有無における差を観察したところ、ナロキソンチャレンジ前に**18**を処置した群において生理食塩水投与群と比較して有意な離脱症状の減少が確認された。この結果は、モルヒナン型OX₁R特異的拮抗薬**18**が期待通り血液脳関門を透過して中枢で作用していることを示唆しており、これら新しいケモタイプは薬物依存症の治療薬として期待が持たれる (図6)。

表2 6位アミド側鎖上置換基を変換した誘導体のオレキシン受容体拮抗活性

R	Compd	Activity
	18 (YNT1310)	OX ₁ R: K _i = 1.36 nM OX ₂ R: Not active
	19	OX ₁ R: K _i = 42.3 nM OX ₂ R: Not active
	20	OX ₁ R: Not active OX ₂ R: Not active

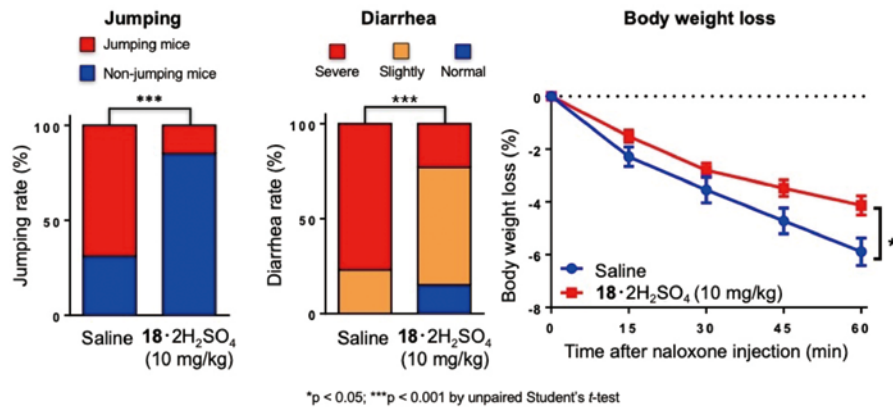


図6 YNT-1310 (18) のモルヒネ依存症マウスに対する離脱症状抑制効果

オレキシン1受容体拮抗活性における モルヒナン骨格の役割

04

4.1. YNT-1310の推定活性配座

今日まで数多くのOX₁R拮抗薬のケモタイプが報告されてきているものの(図1)、いずれも弱いながらもOX₂R拮抗活性が残存しており、モルヒナン骨格を有する化合物は現在のところ唯一のOX₁R特異的構造である。このモルヒナン骨格の興味深い特性を理解するために、我々はSuvorexantとOX₁RのX線結晶構造(PDB code 4ZJ8)を用いてYNT-1310 (18)のドッキング計算を実施し、結合様式を推定した(図7)。**18**のモルヒナン骨格はOX₁Rのリガンド結合部位の中央に位置しており、17位窒素上の*o*-ジメチルアミノベンゼンスルホンアミド基はA102(TM2)、V106(TM2)、W112(ECL1)、I122(TM3)およびP123(TM3)により構成される疎水性ポケットに位置していた。一方、6位アミド側鎖の2-ピリジル基はモルヒナン骨格の下部アニソール側に配向しており、F219(TM5)、F220(TM5)、I314(TM6)、I319(TM6)からなる疎水性ポケットに位置し、モルヒナン骨格のエーテル酸素と2-ピリジル基の窒素原子とN318(TM6)との2つの水素結合で安定化されていることが示唆された。OX₁RとOX₂Rの結合ポケットの三次元構造は極め

て類似しており、たった2つのアミノ酸残基(OX₁RでSer103とAla127、OX₂RでThr111とThr135)のみで違いがあり、OX₁RはOX₂Rよりもポケットの体積が5%減少(32 Å³)している。**18**はSuvorexantなど既存の拮抗薬と比較して構造的に大きく、この僅かなポケットの違いからOX₂Rでは上述した2つの疎水性ポケット周辺で受容体との衝突が多くなり、結合が不利になると推察された。

4.2. モルヒナン型オレキシン受容体拮抗薬の必須構造

YNT-1310 (18)の推定活性配座から、モルヒナン型オレキシン受容体拮抗薬はオピオイド受容体の場合とは異なり、強固なイオン性の相互作用を持たずに、17位窒素上置換基および6位アミド側鎖を疎水性ポケットへ適切に配向することによりOX₁R拮抗活性をもたらしていると考えられた。そこで我々は、OX₁R特異的拮抗作用におけるモルヒナン骨格の役割について考察を深めるべく、よりシンプルな構造を有するYNT-707 (12)を基盤として必須構造の検討を行った¹⁵⁻¹⁹⁾。

まず、**12**の構造のうち、最も自由度が高い6位アミド側鎖に着目し、その立体化学の影響を調べたところ、**12**の6位アミド側鎖の立体化学が反転したα体**21**では、β体である**12**と比較してその親和性は100倍減弱し、6位側鎖の配向で親和性が大きく変

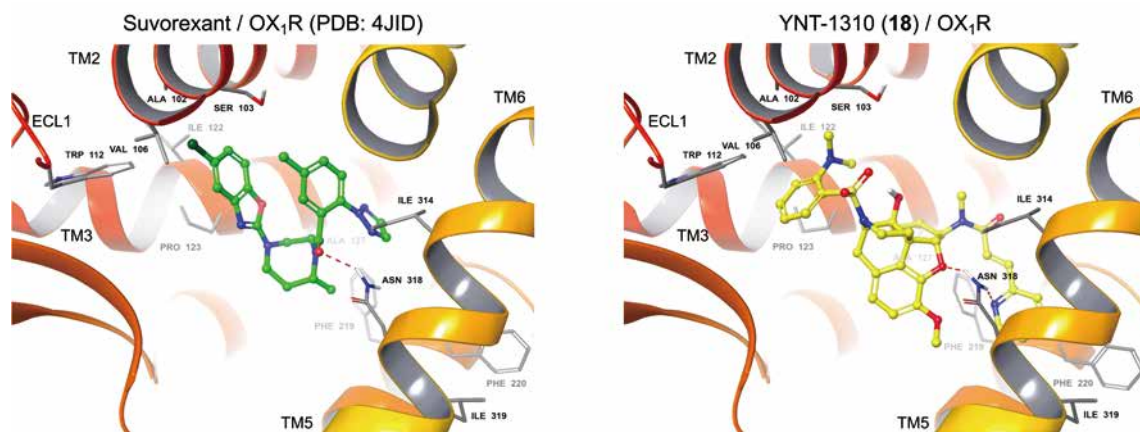


図7 SuvorexantとOX₁RのX線結晶構造とYNT-1310 (18)とOX₁Rのドッキング計算結果

化する結果となった¹⁵⁾。続いて、モルヒナン骨格の4,5-エポキシ環を除去した誘導体**22**では親和性が約4倍低下し¹⁵⁾、D環を開環した誘導体**23**では親和性が約12倍低下した¹⁷⁾。一方で、14位水酸基を脱水、還元した誘導体**24**は、YNT-707よりも約4倍強い親和性を示すことがわかった¹⁶⁾。この結果を受け、活性が大きく減弱した誘導体**23**において、14位水酸基を除去することによる活性向上を試みたところ、誘導体**25**の親和性は約5倍向上する結果となった¹⁹⁾(図8)。

これら親和性変化の結果を考察するために、各化合物の安定配座解析を実施した。YNT-1310 (**18**) の2.0 kcal/molの範囲での安定配座解析の結果では、17位ベンゼンスルホンアミド基はモルヒナン骨格のD環上方に、6位アミド側鎖はモルヒナン骨格のC環下方に主に配向しており、ドッキング計算で予測された活性配座に類似した構造を取る。そのため、安定配座解析から分子がどれほど活性配座を取りやすいかをドッキング計算をせずに簡便に見積もることが可能である。YNT-707 (**12**) の安定配座では、**18**と同様な配向が見られたのに対し、活性の大きく減弱した6位α体**21**では6位アミド側鎖がC環上方に配向しやすく、それに伴い17位スルホンアミド基のD環上方への配向が抑制されることで活性が減弱したと考えられる。4,5-エポキシ環を除去

した誘導体**22**では、C環が椅子形配座で安定化し、6位側鎖がC環の下方へと配向していた。興味深いことに、誘導体**22**の17位スルホンアミド基は、4,5-エポキシ環を除去することでD環の下方への配向が安定化しており、4,5-エポキシ環の環張力が17位の配向に影響することで活性が減弱したものと考えられる。一方で、興味深かったのは14位水酸基の効果である。14位脱水体**24**の6位アミド側鎖は、他の誘導体と同様にC環下側への配向が有利であったが、14位水酸基が脱水されることで17位スルホンアミド基のD環上方への配向が**12**の場合よりも増加しており、誘導体**24**は**12**よりも活性配座を取りやすいために活性が向上したものと推察された。D環の開環誘導体**25**は、D環の開環によりスルホンアミド基はB環のエカトリアル方向に配向しており、14位水酸基がないことで自由回転により**12**と同様のスルホンアミド基の配向が可能であることが示唆され、**12**に近い配座が取れるために強い親和性が維持されたものと考えられる(図9)。

以上の必須構造の検討から、モルヒナン骨格は4,5-エポキシ架橋されることで強固な足場を形成し、14位水酸基などのモルヒナン骨格上の官能基により17位スルホンアミド基と6位アミド側鎖の配向が制御され、配向を活性立体配座に有意に傾けていることが示唆された。

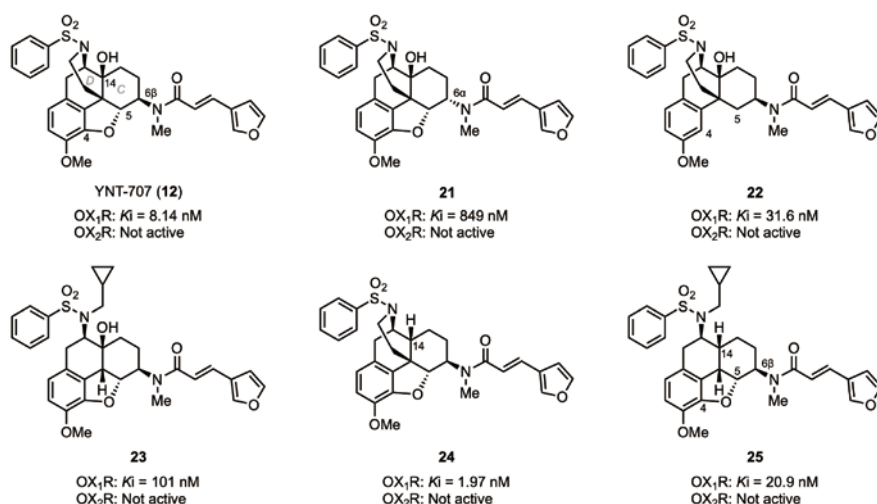


図8 YNT-707誘導体**21-25**のオレキシン受容体拮抗活性

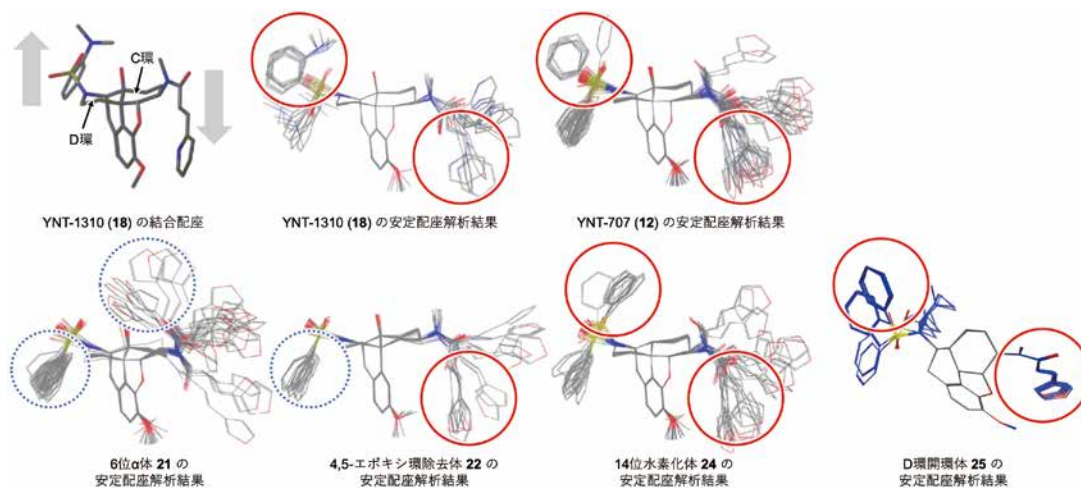


図9 YNT-707誘導体**21-25**の安定配座解析結果

モルヒナン骨格は創薬化学上有用な特性を有するにも関わらず、モルヒネやコデインといった μ オピオイド受容体作動薬に印象付けられた麻薬、中毒、依存症といった強烈なキーワードによりダークサイドに引き込まれ、根拠のない敬遠と憎悪によりその有効活用は遅々として進んでいない²⁰⁾。これまでの研究者の努力により麻薬性を有さない化合物はモルヒナン骨格を有していても麻薬および指定薬物から除外されており、研究室で取り扱うことが可能であることは意外と知られていない事実である。本稿に記載したモルヒナン骨格を活用した新たなOX₁R特異的拮抗薬の開発研究は、モルヒナン骨格の新しい可能性を切り開くものであり、モルヒナン骨格がオピオイド受容体と同じGPCRであるオレキシン受容体に結合するという知見はこの骨格の更なる利用可能性を示唆している。また何の因果か、OX₁R特異的拮抗薬はモルヒネを始めとした薬物の依存症を治療する可能性を秘めており、モルヒナン骨格によりもたらされたダークサイドがモルヒナン骨格により払拭される日がくることを期待してやまない。

本研究成果は筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構で長瀬博特命教授の薫陶の下、実施されたものです。モルヒナン誘導体の合成は、沓村憲樹教授協力の下、山本直司助教、大類彩博士、岡田卓大博士、谷田誠浩博士、関知範博士、加藤光貴博士の多大なる努力と研鑽により行われ、*in vitro*ならびに*in vivo*薬理評価は柳沢正史教授、南雲康行助教、入鹿山容子博士、小川靖裕博士、石川有紀子氏との共同研究にて行われました。また、計算科学においては昭和薬科大学 合田浩明教授、東レ株式会社 谷村隆次博士との共同研究にて行われました。この場を借りて共同研究者の皆様に深くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) T. Sakurai, A. Amemiya, M. Ishii, I. Matsuzaki, R. M. Chemelli, H. Tanaka, S. C. Williams, J. A. Richardson, G. P. Kozlowski, S. Wilson, J. R. Arch, R. E. Buckingham, A. C. Haynes, S. A. Carr, R. S. Annan, D. E. McNulty, W. S. Liu, J. A. Terrett, N. A. Elshourbagy, D. J. Bergsma, M. Yanagisawa, Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**(4), 573-585 (1998).
- 2) T. Sakurai, M. Mieda, N. Tsujino, The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1200**(1), 149-161 (2010).
- 3) S. P. Andrews, S. J. Aves, J. A. Christopher, R. Nonoo, Orexin Receptor Antagonists: Historical Perspectives and Future Opportunities. *Curr. Top. Med. Chem.* **16**(29), 3438-3469 (2016).
- 4) S. Nishino, B. Ripley, S. Overeem, G. J. Lammers, E. Mignot, Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* **355**(9197), 39-40 (2000).
- 5) M. Mieda, J. T. Willie, J. Hara, C. M. Sinton, T. Sakurai, M. Yanagisawa, Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**(13), 4649-4654 (2004).
- 6) T. Nagahara, T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, D. Kuroda, H. Gouda, H. Kumagai, H. Fujii, M. Yanagisawa, H. Nagase, Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists. *J. Med. Chem.* **58**(20),

7931-7937 (2015).

- 7) H. Yukitake, T. Fujimoto, T. Ishikawa, A. Suzuki, Y. Shimizu, K. Rikimaru, M. Ito, M. Suzuki, H. Kimura, TAK-925, an orexin 2 receptor-selective agonist, shows robust wake-promoting effects in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **187**, 172794 (2019).
- 8) A. T. Knoll, W. A. Carlezon, Jr., Dynorphin, stress, and depression. *Brain Res.* **1314**, 56-73 (2010).
- 9) M. F. Piercey, R. A. Lahti, L. A. Schroeder, F. J. Einspahr, C. Barsuhn, U-50488H, a pure kappa receptor agonist with spinal analgesic loci in the mouse. *Life Sci.* **31**(12-13), 1197-1200 (1982).
- 10) T. Suzuki, Y. Shiozaki, Y. Masukawa, M. Misawa, H. Nagase, The role of mu- and kappa-opioid receptors in cocaine-induced conditioned place preference. *Jpn. J. Pharmacol.* **58**(4), 435-442 (1992).
- 11) H. Nagase, J. Hayakawa, K. Kawamura, K. Kawai, Y. Takezawa, H. Matsuura, C. Tajima, T. Endo, Discovery of a structurally novel opioid kappa-agonist derived from 4,5-epoxymorphinan. *Chem. Pharm. Bull.* **46**(2), 366-369 (1998).
- 12) H. Nagase, N. Yamamoto, M. Yata, S. Ohru, T. Okada, T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ishikawa, Y. Ogawa, S. Hirayama, D. Kuroda, Y. Watanabe, H. Gouda, M. Yanagisawa, Design and Synthesis of Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton and Their Pharmacologies. *J. Med. Chem.* **60**(3), 1018-1040 (2017).
- 13) Y. Nagumo, K. Katoh, K. Iio, T. Saitoh, N. Kutsumura, N. Yamamoto, Y. Ishikawa, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, T. Baba, R. Tanimura, M. Yanagisawa, H. Nagase, Discovery of attenuation effect of orexin 1 receptor to aversion of nalfurafine: Synthesis and evaluation of D-nor-nalfurafine derivatives and analyses of the three active conformations of nalfurafine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**(17), 127360 (2020).
- 14) Y. Miyata, H. Fujii, Y. Uenohara, S. Kobayashi, T. Takeuchi, H. Nagase, Investigation of 7-benzylidenenaltrexone derivatives as resistance reverser for chloroquine-resistant Plasmodium chabaudi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**(16), 5174-5176 (2012).
- 15) N. Yamamoto, S. Ohru, T. Okada, M. Yata, T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y. Ishikawa, Y. Watanabe, D. Hayakawa, H. Gouda, M. Yanagisawa, H. Nagase, Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part I: Role of the 4,5-epoxy ring for binding with orexin 1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**(17), 4176-4179 (2017).
- 16) S. Ohru, N. Yamamoto, T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y. Ishikawa, Y. Watanabe, D. Hayakawa, H. Gouda, M. Yanagisawa, H. Nagase, Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part II: Drastic effect of the 14-hydroxy group on the orexin 1 receptor antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **28**(4), 774-777 (2018).
- 17) T. Saitoh, K. Seki, R. Nakajima, N. Yamamoto, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y. Ishikawa, R. Tanimura, M. Yanagisawa, H. Nagase, Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part IV: The role of D-ring in 4,5-epoxymorphinan on the orexin 1 receptor antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **29**(18), 2655-2658 (2019).
- 18) N. Yamamoto, S. Ohru, T. Okada, T. Saitoh, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y. Ishikawa, Y. Watanabe, D. Hayakawa, H. Gouda, M. Yanagisawa, H. Nagase, Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, part III: Role of the 14-hydroxy and the 3-methoxy groups in antagonistic activity toward the orexin 1 receptor in YNT-707 derivatives lacking the 4,5-epoxy ring. *Bioorg. Med. Chem.* **27**(8), 1747-1758 (2019).
- 19) T. Saitoh, K. Seki, R. Nakajima, N. Yamamoto, N. Kutsumura, Y. Nagumo, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, Y. Ishikawa, M. Yanagisawa, H. Nagase, Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, part V: Structure-activity relationship study of the substituents on the 17-amino group. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**(3), 126893 (2020).
- 20) J. Mella-Raipán, J. Romero-Parra, G. Recabarren-Gajardo, DARK Classics in Chemical Neuroscience: Heroin and Desomorphine. *ACS Chem. Neurosci.* **11**(23), 3905-3927 (2020).

ナルフラフィン活性立体配座に基づく 新規 κ オピオイド鎮痛薬の創出

Creation of a novel κ opioid analgesic based on an active conformation of nalfurafine

南雲 康行
Yasuyuki Nagumo

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 助教
International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba (Assistant Professor)

KEYWORD ▶ オピオイド鎮痛薬

κ 受容体作動薬

副作用分離

はじめに

01

オピオイド（モルヒネ様物質）は服用者において強力な鎮痛作用を示すが、同時に麻薬作用として薬物依存を引き起こす。がん性疼痛や非がん性の慢性疼痛下においては、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬の薬物依存が誘導されにくいものの、オピオイド鎮痛薬の不適切使用によってはその依存性が問題となる。実際、近年の欧米においては、抜歯などの非重篤な痛みに対するモルヒネ系鎮痛薬の処方や非がん性慢性疼痛への過剰処方、患者による飲み残しモルヒネ系鎮痛薬の再服用など、オピオイド鎮痛薬の不適切使用が以前にも増し、「オピオイド危機」として社会や経済状態をひっ迫させている¹⁾。このため、オピオイドリガンドの合成研究では、現在も鎮痛作用と薬物依存作用の分離を目指す検討が続けられている。

受容体のクローニング技術亢進や様々な薬理学的研究により、オピオイド受容体は μ 受容体、 κ 受容体および δ 受容体に大別されることが明らかになった^{2, 3)}。今日の臨床におけるオピオイド鎮痛薬は、モルヒネをはじめとしてそのほとんどが μ 受容体作動薬である。上述したオピオイド鎮痛薬の薬物依存作用は μ 受容体活性化由来であり、 μ 受容体に類似する薬物依存作用は κ 受容体において無く、 δ 受容体においては無いあるいはほとんど影響しない。興味深いことに、オピオイドの鎮痛作用は、 μ 受容体の活性化のみならず κ 受容体および δ 受容体の活性化においても誘導される³⁾。このことから、現在では新しいオピオイド鎮痛薬の創製において、 κ 受容体や δ 受容体に対する作動薬に注目が集まっている。

κ 受容体作動薬は、モルヒネ様の薬物依存作用が全く無いという点において、新しいオピオイド鎮痛薬の開発において早くから着目されていた。 κ 受容体作動薬 U-50488HがUpjon社によって先駆けて発表されて以降⁴⁾、世界中に創薬研究者によって U-50488H 誘導体の研究開発が始まった。創製された U-50488H やその誘導体を用いた多くの研究により、確かに κ 受容体作動薬に薬物依存作用が無いことが立証されるもの

の、 κ 受容体作動薬には薬物依存作用と異なり幻覚や幻聴などの精神作用を示す薬物嫌悪作用を強く誘導することが明らかになった^{3, 5)}。このため、当時の全ての開発候補薬物は臨床試験を中止している。一方、本総説の監修である長瀬の研究グループでは、当初より独自の化合物設計理論「メッセージアドレス概念」を考案し、早くから U-50488H と全く異なる化合物構造を有する κ 受容体や δ 受容体リガンドを創製していた。現在、難治性の痒みに対して適用されるナルフラフィン（レミッチ[®]）は、長瀬の研究グループで開発された薬物依存性および嫌悪性を示さない臨床で唯一の κ 受容体作動薬である⁶⁾。ナルフラフィンは鎮痛作用と薬物依存性および嫌悪性の分離を達成出来ていたため、鎮痛薬としての開発を進めていたが、ナルフラフィンは鎮痛作用用量で鎮静作用を併発するため鎮痛適用の承認を得られなかった。このため、鎮痛作用より低用量で発現する止痒作用により、腎透析患者や肝炎の患者の重篤な痒みの治療に対して適用承認を得て臨床使用されている。

κ 受容体作動薬と受容体の 推定結合配座と薬理作用の相関性

02

ナルフラフィンの設計は、選択的 κ 受容体拮抗薬 nor-BNI⁷⁾の化学構造における内因性オピオイド N-末端のチロシン部分構造に着目している。そしてこれを基に、拮抗薬から作動薬への変換を導くためのアクセサリ部位の除去を行い化学構造の全体的なスリム化を行っている。さらに幾つかの構造変換を加えて開発された TRK-820（ナルフラフィン）は、生体における持続性を含めた薬物動態特性が改善され、副作用、毒性なども分離されている⁶⁾。上述する様に、ナルフラフィンの薬理学的特徴は、 μ 受容体作動薬で認められる薬物依存作用（精神依存作用）および U-50488H をはじめとする多くの κ 受容体作動薬で認められる薬物嫌悪作用も示さないことである^{3, 5)}。しかし、鎮痛作用用量では強い鎮静作用を誘発する。これを解決するため、長瀬らはこれまでさらなる改良に取り組んできた。

κ 受容体作動薬の鎮静作用は、ナルフラフィンだけでなく、

U-50488H などの既存の κ 受容体作動薬でも同様に認められる副作用である。実際に、薬理試験結果を元にして、ナルフラフィンと U-50488H の鎮静作用および鎮痛作用の 50% 有効用量 (ED_{50}) 値の比 (鎮痛作用 ED_{50} /鎮静作用 ED_{50}) から鎮静作用と鎮痛作用の分離比を算出すると、ナルフラフィンの分離比は 8.2 であるのに対し、U-50488H の分離比は 1.4 であった。これは、U-50488H は鎮痛作用に対して鎮静作用の分離性がほとんどないのに対し、ナルフラフィンはわずかに分離を示していることがわかる (表 1)⁸⁻¹⁰。この様な 2 つの κ 受容体作動薬間の薬理作用の違いが何故誘導されるかについて、長瀬らは、 κ 受容体に対する作動薬の立体配座の違いによる仮説を提唱している。ナルフラフィンに関する様々な研究成果から、ナルフラフィンの κ 受容体に対する推定活性立体配座は、モルヒナン骨格の C 環上方に 6 位のアミド側鎖が配向し、この配座が κ 受容体との結合に最適かつ望ましい薬理作用の発現を期待出来る (図 1A)^{11, 12}。実際、 κ 受容体に拮抗薬が結合した受容体蛋白結晶による X 線構造解析の結果から配座のシミュレーション解析を行うと、ナルフラフィンの推定活性立体配座は適切に重ね合うことがわかり¹³、数種のナルフラフィン誘導体を用いてもその妥当性が十分であることが確認出来ている^{11-14, 16}。さらに、 κ 受容体に対する U-50488H の推定結合配座とナルフラフィンの化学構造を重ね合わせると^{14, 17}、U-50488H (オレンジ色) とナルフラフィン (白色) の塩基性窒素 (青色) とアミド側鎖は、横方向へ伸びる様に水平配置する (図 1B)。つまり、ナルフラフィンと U-50488H に共通する鎮静作用発現の要因は、塩基性窒素とアミド側鎖が横方向に水平配置する結合配座をとることに起因するためであり、U-50488H は化学構造上ほとんどがこの結合配座で受容体と結合するために鎮痛作用と鎮静作用の分離性が乏しいと考えられる。一方、ナルフラフィンは、U-50488H に類似する受容体結合配座と共に上述した本来活性を示す最適な活性立体配座の 2 つが混在するため、鎮痛作用から鎮静作用の完全な分離に至っていないと推定される。

表1 ナルフラフィンと U-50488H の副作用分離性

	U-50488H	Nalfurafine	U-50488H / Nalfurafine
鎮痛作用 (ED_{50}) ⁸	1.16 mg/kg	0.0033 mg/kg	352 倍
鎮静作用 (ED_{50}) ⁸	1.6 mg/kg	0.027 mg/kg	59 倍
鎮静作用 (ED_{50}) / 鎮痛作用 (ED_{50}) ⁸	1.4	8.2	0.17 倍
鎮痛用量の有効範囲 ¹⁰ (ED_{50} の 10~100 倍量) における薬物嫌悪作用	有り	無し	-

鎮痛作用、鎮静作用および薬物嫌悪作用は、それぞれ酢酸ライジング試験、ロータロッド試験および条件付け場所嫌悪性試験により評価。表中の番号は引用文献番号。

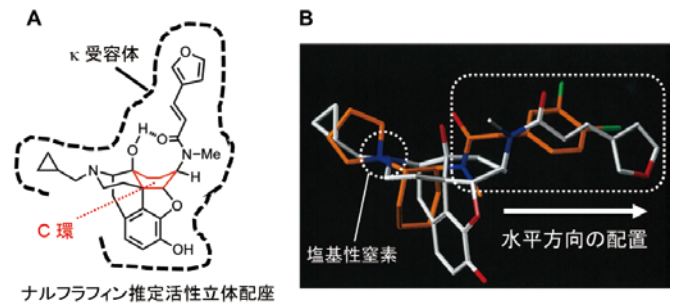


図1 ナルフラフィン推定活性立体配座および U-50488H 受容体結合配座とナルフラフィン構造の重ね合わせ図

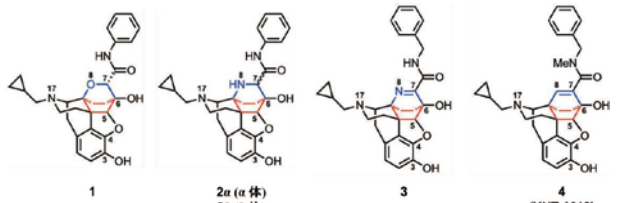
A: κ 受容体に対するナルフラフィンの理想的結合配座モデル。
B: U-50488H (オレンジ) の受容体結合配座に対し、ナルフラフィン (白色) の側鎖が水平方向へ配置される構造が重なり合う。オレンジ色構造: U-50488H。白色構造: ナルフラフィン。青: 窒素原子。赤: 酸素原子。緑: 塩素原子。2010、2020 年発表論文より改変^{14, 15}。

ナルフラフィンの改良型化合物の創製

03

長瀬を筆頭とする著者らのグループは、上述のナルフラフィン推定活性立体配座を固定するため、多くのリガンド設計とスクリーニングを進めてきた。ナルフラフィンの推定活性立体配座を固定した化合物として、ナルフラフィンのモルヒナン骨格の C 環上に対して新たに F 環を構築するために、表 2 に示するような化学構造中の 8 位に酸素原子や窒素原子を導入したビシクロ [2.2.2] オクタン骨格誘導体をそれぞれ合成した (化合物 **1**、**2 α** 、**2 β**)^{11, 13, 14}。これらの化合物は、オピオイド受容体結合試験においていずれも κ 受容体への親和性が非常に高く、推定活性立体配座の固定が正しかったことが確認出来る (表 2)。しかし、これらの化合物は、いずれも 7 位アミド側鎖において立体異性体が存在するため、最適な立体配置の検討を必要とする。そこで、この問題を回避するため、8 位に窒素を導入した化合物 (アザビシクロ [2.2.2] オクテン骨格誘導体) において、F 環の 7 および 8 位に炭素-窒素二重結合導入し、7 位アミド側鎖を F 環の真上に固定した化合物を合成し (化合物 **3**)、これと前述の立体異性体化合物 (化合物 **2 α** 、**2 β**) を用いて、7 位アミド側鎖の最適な立体配置をオピオイド受容体結合試験により検討した。その結果、窒素が 8 位に存在する誘導体では、F 環平面上に側鎖を固定し、さらに κ 受容体への選択性を考慮してアミド側鎖にベンジル基を導入した誘導体 (化合物 **3**) が最も κ 受容体へ高い選択性および親和性を示すことが明らかになった (表 2)^{11, 13, 14}。しかし、これらの 8 位窒素誘導体では、 μ 受容体への親和性がナルフラフィンよりも高くなる傾向にあったため、この 8 位の窒素を炭素へ変換した誘導体 (化合物 **4**: YNT-1612) を設計合成した。その結果、これまでの化合物と比較して μ 受容体との親和性はさらに高まり、 μ 受容体と κ 受容体間における結合選択性はやや低下したが、同時に κ 受容体に対する結合親和性は最も向上することが明らかになった。

表2 ナルフラフィン推定活性立体配座を固定した化合物群のオピオイド受容体結合性



	オピオイド受容体結合試験		
	Ki: nM		
	MOR (^3H DAMGO)	DOR (^3H DPDPE)	KOR (^3H U-89593)
Nalfurafine	0.43	51.3	0.18
1	0.28	1.02	0.12
2α	0.24	1.78	0.22
2β	0.075	4.12	0.11
3	0.14	0.61	0.043
4 (YNT-1612)	0.004	0.003	0.002

Ki: 結合阻害定数 (結合親和性). MOR: μ 受容体. DOR: δ 受容体. KOR: κ 受容体. 化合物 1, 2 α , 2 β , 3 については論文引用^{11, 13, 14}.

表3 YNT-1612 および数種オピオイド作動薬のオピオイド受容体作動活性

	cAMP アッセイ					
	MOR		DOR		KOR	
	EC ₅₀ : nM (95% CI: nM)	E _{max} (% \pm SEM)	EC ₅₀ : nM (95% CI: nM)	E _{max} (% \pm SEM)	EC ₅₀ : nM (95% CI: nM)	E _{max} (% \pm SEM)
(-)U-50488H	—	—	—	—	1.25 (0.74-2.13)	100
Nalfurafine	1631 (361-7370)	40.8 \pm 6.05	64.0 (21.3-67.8)	20.4 \pm 2.80	0.11 (0.08-0.16)	102 \pm 1.95
YNT-1612	2370 (74.9-7499)	82.9 \pm 9.28	5.17 (1.49-18.0)	42.5 \pm 2.84	0.29 (0.14-0.60)	87.5 \pm 3.31
Fentanyl	27.1 (10.2-71.9)	100	—	—	—	—
SNC80	—	—	35.1 (21.3-57.8)	100	—	—

EC₅₀: 50% 有効濃度. E_{max}: 最大反応. 95% CI: 95% 信頼限界域. E_{max} は平均値 \pm 標準誤差で表記. MOR: μ 受容体. DOR: δ 受容体. KOR: κ 受容体. -: Not tested.

YNT-1612 (化合物 4) の副作用分離性 04

これまでのナルフラフィン推定活性立体配座を固定した化合物群において、YNT-1612 は興味深い薬理特性を示す。まず、オピオイド受容体に対する作動活性について cAMP 試験で検討したところ、(-)U-50488H やナルフラフィンと同様に κ 受容体に対して十分な作動活性を示し、 μ 受容体および δ 受容体よりも κ 受容体に対して選択的に作動活性を示すことが明らかになった (表 3)。特に興味深いことに、従来の κ 受容体作動薬と同様に YNT-1612 の鎮痛作用を酢酸ライジング法、鎮静作用をロータロッド試験で検討したところ、YNT-1612 は鎮静作用の用量帯が鎮痛作用の用量帯よりも著しく高用量側にシフトし、主作用である鎮痛作用に対して副作用である鎮静作用の分離が極めて高い (図 2A)。一方、(-)U-50488H とナルフラフィンは、前述の通り鎮痛作用の用量帯に対し鎮静作用の用量帯が一致するかあるいは近い範囲に位置するように、鎮痛作用に対して鎮静作用の分離が低い (図 2B, C)。これらの結果は、長瀬らの考案したナルフラフィン推定活性立体配座モデルが、 κ 受容体活性化の適切な立体配座であるとともに、鎮静作用の分離も可能となる理想的配座であることを示唆している。また、条件付け場所嫌悪性試験により YNT-1612 の薬物嫌悪作用を検討したところ、YNT-1612 は鎮痛作用における ED₅₀ 値の約 600 倍の投与用量でも薬物嫌悪作用は認められなかった (図 2D)。以上の結果は、YNT-1612 が鎮静作用のみならず薬物嫌悪作用も大きく分離した極めて特徴的な κ 受容体作動薬であることを示している。

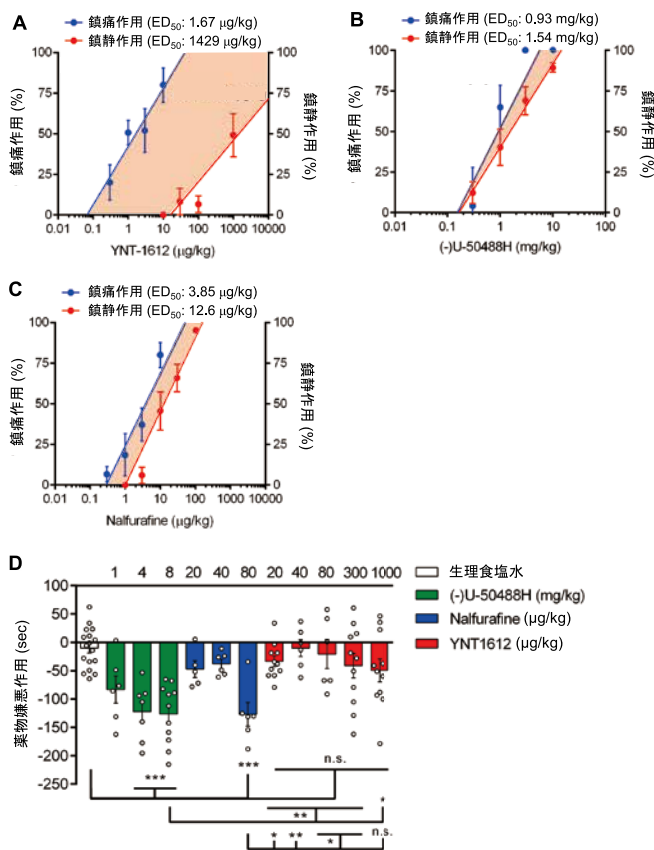


図2 YNT-1612 の副作用分離性

A-C: YNT-1612 (A)、(-)U-50488H (B) およびナルフラフィン (C) の鎮痛作用と鎮静作用の用量依存性比較。鎮痛作用および鎮静作用は、それぞれ酢酸ライジング試験およびロータロッド試験で評価した。
D: (-)U-50488H (緑)、ナルフラフィン (青) および YNT-1612 (赤) の薬物嫌悪作用。薬物嫌悪作用は、マウス条件付け場所嫌悪性試験で評価した。グラフ縦軸の数値が低くなるほど強い場所嫌悪作用 (恐怖や悪夢などの精神作用) を表す。データは、平均値 \pm 標準誤差で表記。統計は、post hoc Tukey test following one-way ANOVA で処理。

おわりに 05

本稿では、ナルフラフィンの推定活性立体配座の固定が、主作用である鎮痛作用から副作用である鎮静作用の分離を達成可能であることを示唆してきた。つまり、ナルフラフィンやその誘導体における最適な活性立体配座は、6 位炭素アミド側鎖が C 環の

垂直上方に配向する化合物構造を設計することが望ましい。これにより、構造を最適化された化合物である YNT-1612 は、従来までの κ 受容体作動薬では前例のない非常に大きな治療係数 (鎮痛作用 vs. 嫌悪・鎮静作用: > 500) を保持するに至っている。さらに重要な点として、本稿における YNT-1612 は、モルヒネなどの μ 受容体作動薬で用いられるテールフリック鎮痛試験においても鎮静作用を誘導することなく明瞭に鎮痛効果を示す。一部、プレリミナリーな結果ではあるが、神経損傷による慢性疼痛モデルマウスにおいてもこの YNT-1612 は有効性を示している。このような結果は、今後のオピオイド創薬の新しい基盤となり、臨床においてはこれまでに成し得ることが出来なかった κ 受容体作動薬による疼痛緩和への承認適用の可能性を大いに示すだろう。また、本化合物を用いた既存薬との比較研究を基礎的に進めることで、 κ 受容体由来の副作用発現メカニズムの多角的な解析に対しても役立てられることを期待している。

参考文献

- 1) C. Park, J. R. Clemencau, A. Seballos, S. Crawford, R. Lopez, T. Coy, G. Atluri, T. H. Hwang, A spatiotemporal analysis of opioid poisoning mortality in Ohio from 2010 to 2016. *Sci. Rep.* **11**, 4692 (2021).
- 2) R. J. Valentino, N. D. Volkow, Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology* **43**(13), 2514-2520 (2018).
- 3) M. Narita, M. Funada, T. Suzuki, Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol. Ther.* **89**(1), 1-15 (2001).
- 4) R. A. Lahti, P. F. VonVoigtlander, C. Barsuhn, Properties of a selective κ agonist, U-50,488H. *Life Sci.* **31**(20-21), 2257-2260 (1982).
- 5) T. Suzuki, Y. Shiozaki, Y. Masukawa, M. Misawa, H. Nagase, The role of μ - and κ -opioid receptors in cocaine-induced conditioned place preference. *Jpn. J. Pharmacol.* **58**(4), 435-442 (1992).
- 6) K. Kawai, J. Hayakawa, T. Miyamoto, Y. Imamura, S. Yamane, H. Wakita, H. Fujii, K. Kawamura, H. Matsuura, N. Izumimoto, R. Kobayashi, T. Endo, H. Nagase, Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel opioid κ -agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **16**(20), 9188-9201 (2008).
- 7) P. S. Portoghese, H. Nagase, A. W. Lipkowski, D. L. Larson, A. E. Takemori, Binaltorphimine-related bivalent ligands and their κ opioid receptor antagonist selectivity. *J. Med. Chem.* **31**(4), 836-841 (1988).
- 8) T. Endoh, H. Matsuura, A. Tajima, N. Izumimoto, C. Tajima, T. Suzuki, A. Saitoh, T. Suzuki, M. Narita, L. Tseng, H. Nagase, Potent antinociceptive effects of TRK-820, a novel κ -opioid receptor agonist. *Life Sci.* **65**(16), 1685-1694 (1999).
- 9) Y. Wang, K. Tang, S. Inan, D. Siebert, U. Holzgrabe, D. Y. W. Lee, P. Huang, J.-G. Li, A. Cowan, L.-Y. Liu-Chen, Comparison of pharmacological activities of three distinct κ ligands (Salvinorin A, TRK-820 and 3FLB) on κ opioid receptors *in vitro* and their antipruritic and antinociceptive activities *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**(1), 220-230 (2005).
- 10) 長瀬 博、遠藤 孝、田中利明. 新規 κ 受容体作動薬の薬理学的特徴 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会: オピオイドの基礎と臨床 (ミクス, 東京, 2000), pp. 144-154.
- 11) Y. Watanabe, S. Kitazawa, H. Fujii, T. Nemoto, S. Hirayama, H. Nagase, Design and synthesis of novel opioid ligands with an azabicyclo[2.2.2]octane skeleton and their pharmacologies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**(8), 2689-2692 (2012).
- 12) H. Nagase, H. Fujii, Essential structure of the κ opioid receptor agonist nalfurafine for binding to the κ receptor. *Curr. Pharm. Des.* **19**(42), 7400-7014 (2013).
- 13) Y. Watanabe, S. Kitazawa, H. Fujii, T. Nemoto, S. Hirayama, T. Iwai, H. Gouda, S. Hirono, H. Nagase, Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel opioid κ receptor selective agonists: α -iminoamide derivatives with an azabicyclo[2.2.2]octane skeleton. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**(21), 4980-4983 (2014).
- 14) H. Nagase, A. Watanabe, T. Nemoto, N. Yamaotsu, K. Hayashida, M. Nakajima, K. Hasebe, K. Nakao, H. Mochizuki, S. Hirono, H. Fujii, Drug design and synthesis of a novel κ opioid receptor agonist with an oxabicyclo[2.2.2]octane skeleton and its pharmacology. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**(1), 121-124 (2010).
- 15) Y. Nagumo, K. Katoh, K. Iio, T. Saitoh, N. Kutsumura, N. Yamamoto, Y. Ishikawa, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, T. Baba, R. Tanimura, M. Yanagisawa, H. Nagase, Discovery of attenuation effect of orexin 1 receptor to aversion of nalfurafine: Synthesis and evaluation of D-nor-nalfurafine derivatives and analyses of the three active conformations of nalfurafine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**(17), 127360 (2020).
- 16) R. Nakajima, N. Yamamoto, S. Hirayama, T. Iwai, A. Saitoh, Y. Nagumo, H. Fujii, H. Nagase, Synthesis of new opioid derivatives with a propellane skeleton and their pharmacologies: Part 5, novel pentacyclic propellane derivatives with a 6-amide side chain. *Bioorg. Med. Chem.* **23**(19), 6271-6279 (2015).
- 17) N. Yamaotsu, H. Fujii, H. Nagase, S. Hirono, Identification of the three-dimensional pharmacophore of κ -opioid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **18**(12), 4446-4452 (2010).

オピオイドδ受容体作動薬を ターゲットとした新規向精神薬の 創薬への可能性

Drug development of novel psychotropics targeting opioid delta receptor agonists.

齋藤 顕宜
Akiyoshi Saitoh

東京理科大学薬学部 薬理学研究室 教授
Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science (Professor)

KEYWORD ▶

行動薬理

動物モデル

抗うつ薬

はじめに: オピオイドδ受容体神経系について

01

内因性オピオイド受容体リガンドの1つにLeu-Enkephalineがある。1970年代に、マウス精性管(mouse vas deferens)を電気刺激した時に生じる収縮反応をLeu-Enkephalineが抑制することが見いだされた¹⁾。この結合する受容体が、オピオイドδ(DOR)受容体と名付けられた。DORの“δ”とは、mouse vas deferensからきている。その後、1990年代に入り、オピオイドδ受容体のcDNAクローニングが、別々のグループから同じタイミングで報告された^{2,3)}。

DORは、Gi/oタンパク質にリンクした7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体に属する。DORの内因性リガンドが受容体に結合すると、細胞内のcAMP生成は抑制され、内向き整流K⁺チャンネルが開く。その結果、電位依存性Ca²⁺チャンネルが閉じられ、神経の電氣的興奮は抑制される。一方一部のDOR受容体には、Gqと共役しており、ホスホリパーゼCを活性化させ、細胞内Ca²⁺レベルを上昇させ、ニューロンを興奮させる作用もある。

中枢神経系におけるDOR受容体の分布は多岐にわたっている。齧歯類のDOR受容体の分布は、島皮質、前頭前野、帯状皮質、扁桃核、線条体、海馬、側坐核などにおいて高いことが⁴⁾、ヒトのDOR受容体の分布では、大脳基底核や新皮質領域などにおいて高いことがArvidsson⁵⁾、Madar⁶⁾、Weerts⁷⁾により報告されている。興味深いことに、これらDOR受容体の分布は、情動に関わる大脳辺縁系領域と一致する。

2000年になりKiefferらのグループにより世界で初めて、DORの欠損マウスが作成され、DOR欠損マウスが、抑うつ様行動の亢進と不安様行動の亢進を示すことが報告された⁸⁾。生得的不安のモデルである高架式十字迷路試験において、DOR受容体欠損マウスは、壁無し走行路滞在時間率および侵入率を減少させる。また、resident-intruder testにおいて、resident(居住者)として隔離飼育された雄のDOR欠損マウスが、intruder(侵入者)の雄マウスに対して強い攻撃行動を示す。これらは、DOR欠損マウスが強い不安様行動を示していることを示唆している。

一方、抗うつ薬の薬効評価系の1つである強制水泳試験においては、DOR受容体欠損マウスは、無動時間を延長させる⁸⁾。この行動変容は、抑うつ様行動の亢進を示唆している。また選択的DOR拮抗薬を投与したラットは、高架式十字迷路において、ストレス性の内分泌バイオマーカーの1つである血中コルチコステロン濃度を上昇させながら、強い不安様行動を示す⁹⁾。これらの知見から、DOR神経系の生理的役割の一つに、抑うつ・不安・恐怖といった情動制御に重要な役割を果たしていることが提案されてきた。

Kiefferらのグループの報告の後、DOR受容体をターゲットとした様々な新規化合物が開発され、情動行動に及ぼす影響について検討がされてきた。最近では、臨床試験も報告されるなど、DOR受容体作動薬による向精神薬開発が注目されつつある¹⁰⁾。本稿では、DOR受容体をターゲットとした新規向精神薬の創薬への可能性について紹介したい。

オピオイドδ受容体作動薬による 抗うつ様作用・抗不安様作用の発見

02

我々が、共同研究者の長瀬先生と一緒に、2002年にDOR作動薬の抗うつ様作用・抗不安様作用を報告してから20年近く経過した。最近になり薬理系の教科書にも、DORの情動調節作用が記載されるようになってきたものの、報告した当初は、DORの精神作用について、ほとんど関心が向けられていなかった。我々は、これまでにDOR作動薬の情動制御機構について、長瀬先生とともに多数の報告をしてきた。この項では、これまでのDOR作動薬の抗うつ様作用・抗不安様作用の発見から開発に至るまでの経緯について話を進めたい。

DOR作動薬に抗うつ様作用があることを見出すきっかけとなったのは、偶然の出会い“serendipity”であった。それは、長瀬先生からの1本の電話であった。“新しいDOR作動薬が見つかった。これで何か創薬をできないか・・・”と、相談を受けながら、先生の部屋で化合物を手渡された。当時の私は、はて?如何にしよう

か・・・と思案しながら、立ち寄った図書館で、たまたま手にして開いたページが、上述のKiefferらの論文⁸⁾であった。DOR欠損マウスの結果から、DOR作動薬が、抗うつ薬・抗不安薬になる可能性を示唆した世界で初めての報告である。この論文との出会いが、我々のDOR作動薬による向精神薬開発のきっかけとなった。

その時手渡された化合物は、TAN-67であった(第1章参照)¹¹⁾。TAN-67を投与されたラットは、強制水泳試験において三環系抗うつ薬と同程度の無動時間の短縮を示し、高架式十字迷路試験では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬と同程度の壁なし走行路滞在時間を延長させた。さらにこれらの効果は、DOR選択的拮抗薬により完全に抑制された¹²⁾。DOR作動薬が既存治療薬に匹敵するほどの強力な抗うつ薬・抗不安薬となる可能性を見出した瞬間であった。その当時のラボでは、強制水泳試験や高架式十字迷路試験といった情動評価の経験の無いなか、まったくの手探りで評価系を立ち上げたにも関わらず、比較的スムーズにTAN-67の薬理作用を検出できたのは、極めて幸運なことであった。

その後、BroomらのグループからもTAN-67とは異なる骨格(イソキノリン骨格)を有したDOR作動薬(SNC-80)が、ラットを用いた強制水泳試験において抗うつ様作用を示すことが報告された¹³⁾。我々も、SNC-80を用いた検討から強制水泳試験での抗うつ様作用を確認し、また、生得的不安の評価系である高架式十字迷路試験および恐怖記憶の評価系である恐怖条件付け試験において、抗不安様作用を示すことを明らかにした¹⁴⁾。これらの報告以降、DORをターゲットとした抗うつ薬開発に大きな関心がもたれるようになった。

痙攣作用のない オピオイド受容体作動薬の発見

03

DOR作動薬による向精神薬開発に注目がされるようになったものの、DOR作動薬の開発には、大きな障壁があった。SNC-80には、サルや齧歯類を用いた検討から、抗不安様、抗うつ様作用が認められる投与量で、痙攣誘発作用が認められる¹⁵⁾。この痙攣誘発作用は、DOR欠損マウスで認められなくなることからDORの関与が明らかとされ、DOR作動薬による痙攣誘発作用は、臨床開発の大きな制限となっていた。そんな状況のなか、TAN-67よりも選択性・作動活性の強力なKNT-127が長瀬先生らにより発見された(第1章参照)¹⁶⁾。KNT-127は、抗うつ様作用・抗不安様作用の100倍以上の投与量においても、まったく痙攣誘発作用を示さず¹⁷⁾、痙攣様の異常な脳波も示さない¹⁸⁾。これらは、痙攣作用を示さないDOR作動薬が存在することを世界に先駆けての報告であり、KNT-127の発見は、DORをターゲットとした向精神薬開発のブレークスルーとなった。

SNC-80タイプのDOR作動薬による痙攣誘発作用のメカニズムについては、その母骨格由来と言われているものの、その分子メカニズムについては、未だ結論がでない。抑制性神経であるGABA神経上のDORを特異的に欠損したマウスにおいて、

SNC-80の痙攣誘発作用が消失することが報告されている¹⁹⁾。また我々の検討からは、SNC-80を腹側海馬に投与したマウスが痙攣様の異常行動を示し、グルタミン酸AMPA受容体拮抗薬の腹側海馬内投与によって消失すること、またマイクロダイヤリシス試験といった覚醒下脳局所におけるシナプス間隙の神経伝達物質濃度変化を評価する方法を用いた検討において、SNC-80が腹側海馬において、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞外濃度上昇を引き起こすことを明らかにした²⁰⁾。これらの結果から我々は、SNC-80は、腹側海馬のDORを介してGABA神経伝達を脱抑制させ、その結果グルタミン酸神経系の過剰な放出によりAMPA受容体を介した痙攣作用が発現したと考えている。なお、腹側海馬にKNT-127を投与しても異常な痙攣様の行動変容も、有意なグルタミン酸濃度上昇も認められなかった²⁰⁾。一方で、DOR作動薬の痙攣誘発作用にβアレスチンシグナルの関与を示唆する報告もされている。βアレスチン2の欠損マウスにおいて、SNC-80投与によるマウス痙攣誘発作用の用量反応曲線が、野生型マウスに比べ、有意に左にシフトすることが報告されており、SNC-80の痙攣誘発作用にβアレスチンを介した分子シグナルの関与が示唆されている²¹⁾。

KNT-127はSNC-80タイプのDOR作動薬と異なり、痙攣作用といった中枢性の副作用が分離されている可能性が示唆された。今後、腹側海馬グルタミン酸神経系とβアレスチンを介した細胞内情報伝達機序を明らかにすることで、痙攣作用が分離したより安全性の高いDOR受容体作動薬の創薬に繋がると期待したい。

オピオイド受容体作動薬の 臨床開発に向けた挑戦

04

1) DOR作動薬による向精神薬開発の可能性

我々は、KNT-127を発見して以降、DOR作動薬の向精神薬開発の可能性について、複数の代表的動物モデルから検証を行った。KNT-127は、高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験といった生得的な不安評価系および恐怖条件付け試験といった恐怖記憶の不安評価系において抗不安様作用を示した^{22, 23)}。またKNT-127は、強制水泳試験においても抗うつ様作用を示した^{17, 24)}。KNT-127で認められた抗うつ様作用および抗不安様作用は、δ受容体拮抗薬により完全に遮断され、DORを介した作用であることが示された。またこれらの効果は、既存治療薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)フルオキセチンや、ベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパムと同等の強力な作用であることも確認した(表1)。一方で、新規治療薬の創薬開発は、上記で示した動物モデルでの薬効の検証だけでは進められない。既存治療薬と比較して薬効面および安全性面からの差別化も重要な要素となる。

既存のモノアミン系抗うつ薬は、脳内の薬理作用、すなわち“シナプス間隙のモノアミン濃度上昇”が認められる時間は、投与後数時間で検出されるにも関わらず、治療効果発現までには、

数週間を必要とする。さらに治療効果発現よりも先に副作用が出現する。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の開発により、第一世代の三環系抗うつ薬に比べ、キニジン様作用といった心毒性や抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害といった副作用が少なく、安全性の高い抗うつ薬としてSSRIを選択できるようになった。しかしながら依然としてSSRIにおいても、消化器症状(悪心・食欲不振)や性機能障害(性欲低下・勃起不全)、アルコール相互作用、セロトニン症候群(不安・焦燥)といった副作用が治療効果よりも先に認められ、治療継続を妨げる原因となっている。さらに消化器症状には、セロトニン5-HT₂受容体が、性機能障害にはセロトニン5-HT₂受容体が関与するなど、副作用とその発現メカニズムが明らかにされている。つまりこの結果は、①治療効果発現時期を短縮し、②副作用の分離を可能とした、安全性の高い向精神薬開発には、モノアミン神経系によらない新しい作用機序による化合物の創薬が必要であることを意味している。

既存抗うつ薬で問題となっている抗うつ作用の治療効果発現時期を動物モデルで評価するのは難しい。強制水泳試験をはじめ多くのうつ病モデルでは、単回投与で抗うつ効果を評価する。単回投与で効果を検出できるモデルは、化合物をスクリーニングする上で、短期間でより多くの化合物評価が可能なることから有益なモデルではあるものの、臨床で問題となっている“治療効果発現時期”を評価するには、適したモデルではない。この問題を解決する場合、薬理作用の検出が、単回投与ではなく反復投与によって得られるモデルが必要となる。嗅球摘出(OB)ラットうつ病モデルは、治療効果発現時期を評価できる数少ないモデル動物の1つである。ラットの嗅球を摘出し、長期隔離飼育されたOBラットは、不安感受性の亢進、易刺激性、活動性亢進といった異常な情動過剰反応性を示す。また、脳内モノアミンレベルの減少、活動期のコルチコステロン分泌過剰や、好中球や単球の減少、リンパ球の減少、および皮質・海馬・尾状核・扁桃体の萎縮/脳室の拡大といったうつ病患者に一部似た症状を示す。興味深いことにOBラットで認められるこれらの症状は、抗うつ薬の数週間の反復投与によって改善することから、OBラットは、抗うつ作用の治療効果発現時期を評価するうつ病モデル動物の1つとされている。

我々は、OBラットを用いた検討から、SNC-80が既存治療薬よりも早期に抗うつ様作用を示すことを、またその機序に、OBラットの扁桃体で認められるセロトニン合成能の低下を改善させる作用があることを明らかにした²⁵⁾。さらにOBラットでは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)フルオキサセチンでは治療効果発現に1~2週間を必要とするところ、KNT-127は、反復投与3日目から抗うつ作用を示すことを明らかにした²⁶⁾。さらに、KNT-127は、SSRIの反復投与で認められたOBラットの体重減少を生じない²⁶⁾。これらの結果は、DOR作動薬の治療効果発現時期が、モノアミン系抗うつ薬よりも早期に認められることを、また、SSRIで問題となっている消化器系の副作用(悪心・嘔吐)を示さない可能性を示唆している(表1)。

一方で、オピオイド受容体に作用する化合物には、反復投与による精神依存性や身体依存性の形成に加えて耐性形成といっ

た問題がある。嗅球摘出ラットを用いた検討から、KNT-127の反復投与をしても抗うつ作用が認められたことから、耐性形成が生じないことが示唆された²⁶⁾。またサルを用いた自己投与試験の結果から、DOR作動薬に精神依存形成が低い可能性も示唆されている²⁷⁾。加えてKNT-127は、ふらつき(協調運動障害)、記憶障害(健忘作用)、眠気(アルコール誘発睡眠延長作用)を生じない²²⁾。ベンゾジアゼピン系抗不安薬では、薬効用量でこれらの副作用が認められる。特に高齢者では、ふらつきは転倒のリスクに、記憶障害は認知症との誤診に繋がり、臨床上大きな問題となっている。我々の結果は、DOR作動薬が、高齢者にも安全に使用できる抗不安薬となる可能性を示唆している。

さらに最近では、KNT-127が、恐怖条件付け試験において、恐怖記憶の消去学習を促進させる可能性を明らかにした^{28, 29)}。一方で既存のベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパムは、恐怖条件付け試験でのマウス恐怖記憶の消去学習を阻害する。その背景には、ジアゼパムの副作用である健忘作用の関与が示唆される。恐怖条件付け試験の消去学習は、心的外傷後ストレス障害におけるトラウマ記憶を反映した動物モデルともされているが、実臨床においてもベンゾジアゼピン系抗不安薬が用いられることはない。KNT-127で認められた恐怖記憶の消去学習促進作用には、KNT-127が、健忘作用を示すことなく、抗不安作用を示すといった特徴が大きく影響をしていると考えている。興味深いことにこの亢進作用は、DOR作動薬SNC-80では、まったく認められなかった²⁸⁾。現在、このメカニズムの詳細な検討を開始しているが、KNT-127は、SNC-80と異なりβアレスチンに対する作用が弱く、バイアスドリガンドの可能性が示唆されている。KNT-127の様なDORバイアスドリガンドは、心的外傷後ストレス障害に対する有効な治療薬となるかもしれない。

KNT-127を用いたDOR作動薬の差別化の検討から、DOR作動薬は、SSRIやベンゾジアゼピン系抗不安薬と同等の作用を示しながら、これら治療薬で問題となっている副作用発現リスクが低い可能性が示唆された。さらにDOR作動薬の抗うつ作用は、モノアミン系抗うつ薬よりも早期に認められることが示唆された。加えて、オピオイド系薬物で懸念されていた耐性や精神依存性についても、そのリスクが低いことが示されつつある。我々は、DOR作動薬が、効果の確かな安全性の高い優れた新規作用機序による画期的な向精神薬となることと期待している(表1)。

表1 KNT-127の検討から明らかとなった期待されるDOR作動薬による効果

差別化	薬理作用の特徴	KNT-127に関連する論文
期待される効果	• 抗うつ作用 • 鎮痛作用	Saitoh et al., 2011 ¹⁴⁾ Nozaki et al., 2014 ²⁴⁾
	• 片頭痛改善作用	Bertels, et al., 2021 ³⁸⁾
	• 抗不安作用	Saitoh et al., 2013 ²²⁾ Sugiyama et al., 2014 ²³⁾
	• 恐怖記憶消去学習亢進作用	Yamada et al., 2019 ²⁸⁾
	• 大腸炎改善作用	Nagata et al., 2021 ³⁹⁾
既存治療薬との優位性	SSRI抗うつ薬との比較 • 早期の治療効果 • 消化器系の副作用が低い	Gotoh et al., 2017 ²⁶⁾
	ベンゾジアゼピン系抗不安薬との比較 • 健忘作用のリスクが低い • 転倒、ふらつきのリスクが低い • 鎮静作用が弱い	Saitoh et al., 2013 ²²⁾
SNC-80タイプとの優位性	• 痙攣作用が少ない • 中枢興奮作用が少ない	Saitoh et al., 2011 ¹⁷⁾ Saitoh et al., 2018 ¹⁸⁾ Sakamoto et al., 2021 ²⁰⁾
	• 恐怖記憶に対する消去学習促進作用を示す	Yamada et al., 2019 ²⁸⁾ Kawaminami et al., in press ²⁹⁾

2) オピオイドδ受容体作動薬による向精神作用のメカニズム

KNT-127を用いた検討から、DOR作動薬による向精神薬としての治療概念の実証(Proof of concept:POC)は、上述したように十分に明らかにされつつある。一方で、DORの治療効果に対する作用機序の実証(Proof of mechanism:POM)については未だ十分に明らかにされていない。

齧歯類における内側前頭前野前辺皮質領域(prelimbic-PFC: PL-PFC)は、情動調節に重要な役割を果たすことが示唆されている。興味深いことにDOR受容体は、PL-PFCに高発現していることが報告されているにも関わらず、これまでその詳細な役割は十分に明らかにされてこなかった。我々はこれまでに、マウスPL-PFCに電位依存性ナトリウムチャンネル活性化薬(Veratrine)を局所灌流させ薬理的に興奮させると、細胞外グルタミン酸濃度の上昇に伴って、オープンフィールド装置上で、NMDA受容体を介した不安様行動が認められることを明らかにした³⁰⁻³²⁾。この不安モデルを用いて、KNT-127をPL-PFCに局所灌流させると、増加したグルタミン酸濃度を減少させ、同時に不安様行動も改善した³³⁾。これらの結果は、マウスのPL-PFCにおける細胞外グルタミン酸濃度増加をKNT-127は減少させることで、抗不安様作用を示すことを示唆している。一方で、グルタミン酸トランスポーター阻害薬(TFB-TBOA)をマウスのPL-PFCに局所灌流しても同様に細胞外グルタミン酸濃度は増加し、それに伴い不安様行動が認められた³⁴⁾。興味深いことに、TFB-TBOA灌流で惹起された不安様行動は、KNT-127の併用により抑制されたものの、増加した細胞外グルタミン酸濃度は、KNT-127を併用しても影響を受けなかった。これらの結果は、Veratrine灌流で得られた結果とは異なり、KNT-127はマウスのPL-PFCにおける細胞外グルタミン酸濃度増加を減少させることなく、抗不安様作用を示すことを示唆している。つまりKNT-127は、DORを介してPL-PFCのグルタミン酸神経伝達をプレシナプス側からもポストシナプス側からも調節している可能性を示唆している(図1)。

次に我々はこの点をより明確にするために、電気生理学的な検討を加えることにした。マウスPL-PFCを含む脳切片を用い、パッチクランプ法により、興奮性シナプス後電流(EPSC)を記録した。KNT-127を脳スライスに灌流したところ、自発的EPSCと微小EPSCの頻度が用量依存的に減少することを、また電気刺激により誘発されたEPSCのpaired-pulse ratio(PPR)が有意に増加した³⁵⁾。一方、EPSCの振幅、立ち上がり時間、減衰時間は変化しなかった。これらのEPSCに対する効果は、選択的DOR拮抗薬Naltrindoleの前処置により消失した。自発的EPSC/微小EPSCの頻度およびPPRは、それぞれプレシナプスからのグルタミン酸放出量、放出確率を示す指標とされている。つまりこれらの結果は、KNT-127はPL-PFCのDORを介して、プレシナプス側からのグルタミン酸放出を抑制していることを示唆している。一方で、印加電流にตอบสนองして生じる活動電位の数がKNT-127灌流により有意に減少することも確認された。この結果は、KNT-127がポストシナプス側の細胞興奮性も低下させる可能性を示唆している³⁵⁾(図1)。

PL-PFCの解剖学的相同部位としてヒト腹内側前頭野が挙げられている。この領域は、不安や抑うつ時に活動性が亢進することが報告されている^{36, 37)}。我々は、ヒト腹内側前頭野領域と解剖学的相同部位であるマウスPL-PFCを領域特異的に解析することは、うつ病・不安症の治療薬開発・病態解明に繋がると考えている。これまでのマイクロダイヤリシス・電気生理学的な検討から、DORは、PL-PFCの神経活動をプレシナプス側だけでなく、ポストシナプス側においても抑制する機構の存在が明らかとなった(図1)。さらにその抑制機構は、生得的不安の制御に関与している可能性が示唆されている。果たして、DOR作動薬は、ヒト腹内側前頭野の活動性を制御することで向精神作用を示すのか?今後の臨床開発の成功が待たれる。

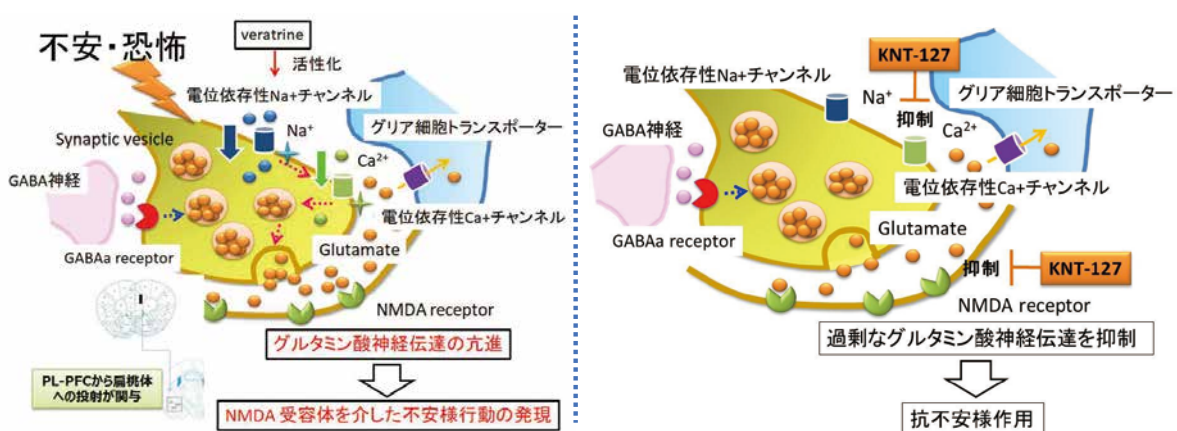


図1 KNT-127はPL-PFCのDORを介して過剰なグルタミン酸神経伝達を抑制することで抗不安様作用を示す

マウスPL-PFCに電位依存性ナトリウムチャンネル活性化薬(Veratrine)を局所灌流させ薬理的に興奮させると、細胞外グルタミン酸濃度の上昇に伴って、NMDA受容体を介した不安様行動が認められる(左)。KNT-127は、DORを介して過剰なグルタミン酸神経伝達を抑制することで、抗不安様作用を示す(右)。マイクロダイヤリシス・電気生理学的な検討から、DORは、PL-PFCの神経活動をプレシナプス側だけでなく、ポストシナプス側においても抑制する機構の存在が明らかとなった。

DORを介した向精神作用メカニズムについては、明らかにしなければいけない課題が数多く残されている。POMが明らかになることは、臨床応用の可能性を広げることにつながる。作用機序の解明には、選択性と活性の優れに必須であるが、我々も含めて現在世界中において、KNT-127を用いた情動制御メカニズムの検討が開始されている(表2)。さらに最近では、KNT-127を用いた検討から、片頭痛治療薬³⁸⁾や大腸炎改善作用³⁹⁾といった新たな創薬ターゲットも見出されつつある(表1)。KNT-127が、DORの神経科学、薬理学研究の発展に寄与する化合物であることは、疑いの余地のないところである。

表2 KNT-127の検討から明らかとなったDORの薬理作用メカニズム

薬理作用	分子・神経回路メカニズム	関連論文
情動調節作用	• PL-PFC グルタミン酸神経でのプレシナプス抑制	Saitoh et al., 2017 ³³⁾ Yamada et al., 2021 ³⁵⁾
	• PL-PFC グルタミン酸神経でのポストシナプス抑制	Saitoh et al., 2018 ³⁴⁾ Yamada et al., 2021 ³⁵⁾
痙攣作用	• 腹側海馬グルタミン酸放出の減弱	Sakamoto et al., 2021 ²⁰⁾
恐怖記憶消去作用	• BLA MEK/ARKシグナルの関与 • IL-PFC PI3K/Aktシグナルの関与	Kawaminami et al., in press ²⁹⁾

PL-PFC:内側前頭前野前辺皮質領域、IL-PFC:内側前頭前野下辺皮質領域
BLA:扁桃体基底外側核

3) DOR作動薬の臨床開発状況

これまで上述してきた前臨床試験データから示唆されるように、DOR作動薬には、優れた向精神作用が期待される。最近になり、DOR作動薬による臨床試験が行われた。その中の1つにアストラゼネカ社より開発されたAZD2327がある。

AZD2327は、Geller-Seifter 型コンフリクト試験、社会的相互作用(Social interaction)試験といったモデル動物において、またマイクロダイヤリシス試験におけるストレス暴露後の内側前頭前野ノルアドレナリン放出増加に対する抑制効果を示すことから、抗不安様作用があることが、学習性無力試験の結果から抗うつ様作用が示唆されていた⁴⁰⁾。

AZD2327については、これまでに不安うつ病患者(anxious major depressive disorder: AMDD)を対照とした二重盲検無作為化プラセボ対照パイロット試験(第2相試験)の報告がされている⁴¹⁾。22名のAMDD患者に対して、プラセボ(9名)またはAZD2327(13名)の6 mg(3 mgを1日2回投与)を4週間投与した。その結果、主要評価項目であるHAM-DおよびHAM-Aについては、ともに有意な得点減少効果は得られなかったものの、AZD2327を投与された患者のHAM-A得点の減少効果がHAM-D得点への影響に比べ大きいことが示され、AZD2327は、抗うつ作用よりも抗不安作用の方が強い可能性が示されている¹⁰⁾。

今や、DOR作動薬の臨床でのPOCは明らかにされつつある。最近になりいよいよ我が国においても、KNT-127よりもさらに選択性と作動活性の高い新規DOR作動薬による開発が進められている⁴²⁾。今後の進捗に注目したい。

KNT-127の発見により、DORをターゲットとした向精神薬のPOCおよびPOMの解明が大きく進歩した。最近でも、KNT-127の様なDORバイアスドリガンドが、心的外傷後ストレス障害に対する有効な治療薬になる可能性が示されるなど、新しい薬理作用が明らかにされている^{28, 29)}。今やKNT-127をリードとした化合物は、SNC-80タイプのDOR作動薬で認められた痙攣誘発作用を示さない、既存薬の有害作用や弱点を克服した有用性の高い優れた向精神薬となることが期待されている。DOR作動薬が、一日も早くベットサイドに届くことを願ってやまない。

参考文献

- 1) J. A. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* **267**(5611), 495-499 (1977).
- 2) B. L. Kieffer, K. Befort, C. Gavériaux-Ruff, C. G. Hirth, The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **89**(24), 12048-12052 (1992).
- 3) C. J. Evans, D. E. Keith Jr., H. Morrison, K. Magendzo, R. H. Edwards, Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* **258**(5090), 1952-1955 (1992).
- 4) P. -E. Lutz, B. L. Kieffer, Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci.* **36**(3), 195-206 (2013).
- 5) U. Arvidsson, R. J. Dado, M. Riedl, J. H. Lee, P. Y. Law, H. H. Loh, R. Elde, M. W. Wessendorf, delta-Opioid receptor immunoreactivity: distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin. *J. Neurosci.* **15**(2), 1215-1235 (1995).
- 6) I. Madar, J. R. Lever, C. M. Kinter, U. Scheffel, H. T. Ravert, J. L. Musachio, W. B. Mathews, R. F. Dannals, J. J. Frost, Imaging of δ opioid receptors in human brain by N1'-([¹¹C]methyl)naltrindole and PET. *Synapse* **24**(1), 19-28 (1996).
- 7) E. M. Weerts, G. S. Wand, H. Kuwabara, C. A. Munro, R. F. Dannals, J. Hilton, J. J. Frost, M. E. McCaul, Positron emission tomography imaging of mu- and delta-opioid receptor binding in alcohol-dependent and healthy control subjects. *Alcohol.: Clin. Exp. Res.* **35**(12), 2162-2173 (2011).
- 8) D. Filliol, S. Ghozland, J. Chluba, M. Martin, H. W. Matthes, F. Simonin, K. Befort, C. Gavériaux-Ruff, A. Dierich, M. LeMeur, O. Valverde, R. Maldonado, B. L. Kieffer, Mice deficient for δ - and μ -opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat. Genet.* **25**(2), 195-200 (2000).
- 9) A. Saitoh, Y. Yoshikawa, K. Onodera, J. Kamei, Role of δ -opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats. *Psychopharmacology* **182**(3), 327-334 (2005).
- 10) E. M. Richards, D. C. Mathews, D. A. Luckenbaugh, D. F. Ionescu, R. Machado-Vieira, M. J. Niciu, W. C. Duncan, N. M. Nolan, J. A. Franco-Chaves, T. Hudzik, C. Maciag, S. Li, A. Cross, M. A. Smith, C. A. Zarate Jr., A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. *Psychopharmacology* **233**(6), 1119-1130 (2016).
- 11) H. Nagase, K. Kawai, J. Hayakawa, H. Wakita, A. Mizusuna, H. Matsuura, C. Tajima, Y. Takezawa, T. Endoh, Rational drug design and synthesis of a highly selective nonpeptide δ -opioid agonist, (4aS*,12aR*)-4a-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridine (TAN-67). *Chem. Pharm. Bull.* **46**(11), 1695-1702 (1998).
- 12) H. Nagase, T. Tanaka, A. Saitoh, THERAPEUTIC OR PREVENTIVE MEDICINES FOR MOOD DISORDERS OR ANXIETY DISORDERS, US2003/0166656 A1 (2003).
- 13) D. C. Broom, E. M. Jutkiewicz, J. E. Folk, J. R. Traynor, K. C. Rice, J. H. Woods, Nonpeptidic δ -opioid receptor agonists reduce immobility in the forced swim assay in rats.

- Neuropsychopharmacology* **26**(6), 744-755 (2002).
- 14) A. Saitoh, Y. Kimura, T. Suzuki, K. Kawai, H. Nagase, J. Kamei, Potential anxiolytic and antidepressant-like activities of SNC80, a selective δ -opioid agonist, in behavioral models in rodents. *J. Pharmacol. Sci.* **95**(3), 374-380 (2004).
 - 15) A. Saitoh, H. Nagase, Delta Opioid Receptor (DOR) Ligands and Pharmacology: Development of Indolo- and Quinolinomorphinan Derivatives Based on the Message-Address Concept. in *Handbook of Experimental Pharmacology*, J. E. Barrett, Ed. (Springer Nature, Cham, Switzerland, 2018), vol. 247, pp. 3-19.
 - 16) H. Nagase, T. Nemoto, A. Matsubara, M. Saito, N. Yamamoto, Y. Osa, S. Hirayama, M. Nakajima, K. Nakao, H. Mochizuki, H. Fujii, Design and synthesis of KNT-127, a δ -opioid receptor agonist effective by systemic administration. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**(21), 6302-6305 (2010).
 - 17) A. Saitoh, A. Sugiyama, T. Nemoto, H. Fujii, K. Wada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, The novel δ opioid receptor agonist KNT-127 produces antidepressant-like and antinociceptive effects in mice without producing convulsions. *Behav. Brain Res.* **223**(2), 271-279 (2011).
 - 18) A. Saitoh, H. Tominaga, Y. Ogawa, Y. Irukayama-Tomobe, M. Yamada, M. Yanagisawa, H. Nagase, Effects of the delta opioid receptor agonist KNT-127 on electroencephalographic activity in mice. *Pharmacol. Rep.* **70**(2), 350-354 (2018).
 - 19) P. C. Chung, A. Boehler, A. Stephan, A. Matifas, G. Scherrer, E. Darcq, K. Befort, B. L. Kieffer, Delta opioid receptors expressed in forebrain GABAergic neurons are responsible for SNC80-induced seizures. *Behav. Brain Res.* **278**, 429-434 (2015).
 - 20) K. Sakamoto, D. Yamada, N. Yamanaka, M. Nishida, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, A selective delta opioid receptor agonist SNC80, but not KNT-127, induced tremor-like behaviors via hippocampal glutamatergic system in mice. *Brain Res.* **1757**, 147297 (2021).
 - 21) I. J. Dripps, B. T. Boyer, R. R. Neubig, K. C. Rice, J. R. Traynor, E. M. Jutkiewicz, Role of signalling molecules in behaviours mediated by the δ opioid receptor agonist SNC80. *Br. J. Pharmacol.* **175**(6), 891-901 (2018).
 - 22) A. Saitoh, A. Sugiyama, M. Yamada, M. Inagaki, J. Oka, H. Nagase, The novel δ opioid receptor agonist KNT-127 produces distinct anxiolytic-like effects in rats without producing the adverse effects associated with benzodiazepines. *Neuropharmacology* **67**, 485-493 (2013).
 - 23) A. Sugiyama, H. Nagase, J. Oka, M. Yamada, A. Saitoh, DOR₁-selective but not DOR₂-selective antagonist abolishes anxiolytic-like effects of the δ opioid receptor agonist KNT-127. *Neuropharmacology* **79**, 314-320 (2014).
 - 24) C. Nozaki, H. Nagase, T. Nemoto, A. Matifas, B. L. Kieffer, C. Gaveriaux-Ruff, *In vivo* properties of KNT-127, a novel δ opioid receptor agonist: receptor internalization, antihyperalgesia and antidepressant effects in mice. *Br. J. Pharmacol.* **171**(23), 5376-5386 (2014).
 - 25) A. Saitoh, M. Yamada, K. Takahashi, K. Yamaguchi, H. Murasawa, A. Nakatani, Y. Tatsumi, N. Hirose, J. Kamei, Antidepressant-like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 ((+)-4-[(α R)- α -[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-3-methoxyphenyl)methyl]-N,N-diethylbenzamide) in an olfactory bulbectomized rat model. *Brain Res.* **1208**, 160-169 (2008).
 - 26) L. Gotoh, A. Saitoh, M. Yamada, H. Fujii, H. Nagase, Effects of repeated treatment with a delta opioid receptor agonist KNT-127 on hyperemotionality in olfactory-bulbectomized rats. *Behav. Brain Res.* **323**, 11-14 (2017).
 - 27) E. Nakata, Y. Iwase, T. Komatsu, J. Sakai, M. Hirose, T. Yamakawa, Novel delta-opioid receptor agonist NC-2800 has a low risk of addiction. 50 th International Narcotics Research Conference (New York, 2019-7-7/11, INRC) pp. 101.
 - 28) D. Yamada, S. Yanagisawa, K. Yoshizawa, S. Yanagita, J. Oka, H. Nagase, A. Saitoh, Selective agonists of the δ -opioid receptor, KNT-127 and SNC80, act differentially on extinction learning of contextual fear memory in mice. *Neuropharmacology* **160**, 107792 (2019).
 - 29) A. Kawaminami, D. Yamada, S. Yanagisawa, M. Shirakata, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, Selective δ -opioid receptor agonist, KNT-127, facilitates contextual fear extinction via infralimbic cortex and amygdala in mice. *Front. Behav. Neurosci. In press*.
 - 30) A. Saitoh, M. Ohashi, S. Suzuki, M. Tsukagoshi, A. Sugiyama, M. Yamada, J. Oka, M. Inagaki, M. Yamada, Activation of the prelimbic medial prefrontal cortex induces anxiety-like behaviors via N-Methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in mice. *J. Neurosci. Res.* **92**(8), 1044-1053 (2014).
 - 31) S. Suzuki, A. Saitoh, M. Ohashi, J. Oka, M. Yamada, The infralimbic and prelimbic medial prefrontal cortices have differential functions in the expression of anxiety-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* **304**, 120-124 (2016).
 - 32) M. Ohashi, A. Saitoh, J. Oka, M. Yamada, Riluzole in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. *Psychopharmacology* **232**(2), 391-398 (2015).
 - 33) A. Saitoh, S. Suzuki, A. Soda, M. Ohashi, M. Yamada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, The delta opioid receptor agonist KNT-127 in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* **336**, 77-84 (2018).
 - 34) A. Saitoh, A. Soda, S. Kayashima, K. Yoshizawa, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, A delta opioid receptor agonist, KNT-127, in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates glial glutamate transporter blocker-induced anxiety-like behavior in mice. *J. Pharm. Sci.* **138**(3), 176-183 (2018).
 - 35) D. Yamada, J. Takahashi, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, Modulation of glutamatergic synaptic transmission and neuronal excitability in the prelimbic medial prefrontal cortex via delta-opioid receptors in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **560**, 192-198 (2021).
 - 36) W. C. Drevets, J. L. Price, J. R. Simpson, R. D. Todd, T. Reich, M. Vannier, M. E. Raichle, Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* **386**(6627), 824-827 (1997).
 - 37) M. D. Greicius, B. H. Flores, V. Menon, G. H. Glover, H. B. Solvason, H. Kenna, A. L. Reiss, A. F. Schatzberg, Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry* **62**(5), 429-437 (2007).
 - 38) Z. Bertels, W. D. Witkowski, S. Asif, K. Siegersma, R. M. van Rijn, A. A. Pradhan, A non-convulsant delta-opioid receptor agonist, KNT-127, reduces cortical spreading depression and nitroglycerin-induced allodynia. *Headache* **61**(1), 170-178 (2021).
 - 39) K. Nagata, H. Nagase, A. Okuzumi, C. Nishiyama, Delta Opioid Receptor Agonists Ameliorate Colonic Inflammation by Modulating Immune Responses. *Front. Immunol.* **12**, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.730706> (2021).
 - 40) T. J. Hudzik, C. Maciag, M. A. Smith, R. Caccese, M. R. Pietras, K. H. Bui, M. Coupal, L. Adam, K. Payza, A. Griffin, G. Smagin, D. Song, M. D. B. Swedberg, W. Brown, Preclinical pharmacology of AZD2327: a highly selective agonist of the δ -opioid receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **338**(1), 195-204 (2011).
 - 41) National Library of Medicine, AZD7268 Safety and Tolerability Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020799> (参照 2022-02-02)
 - 42) H. Nagase, A. Saitoh, Research and development of κ opioid receptor agonists and δ opioid receptor agonists. *Pharmacol. Ther.* **205**, 107427 (2020).

新規な光学活性イリジウム触媒による 光学活性アミンの効率的合成法の開発

Development of an Efficient Method for the Synthesis of Chiral Amines
by Using New Chiral Iridium Catalyst.

川田 拓馬 TAKUMA KAWADA

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室
Central Research Laboratory,
Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

片山 武昭 TAKEAKI KATAYAMA

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 室長
Group Manager, Central Research Laboratory,
Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

キーワード

● ● ● 触媒的不斉還元的アミノ化反応、還元的アミノ化触媒、アミノアルコール系不斉補助剤

01 はじめに

カルボニル化合物から対応するアミン化合物を1工程で取得できる還元的アミノ化反応は古くから知られており、現在も医薬品の製造に多く利用されている¹⁾。従来の還元的アミノ化反応として、 NaBH_3CN や $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などのヒドリド還元剤を用いて、反応系中で生成したイミン中間体を還元するBorch反応²⁾や、ギ酸やギ酸アンモニウムを水素源として水素移動条件で反応を行うLeuckart-Wallach反応やLeuckart反応³⁾が知られている。さらに触媒的な方法として、遷移金属触媒存在下、ギ酸アンモニウムを水素源かつ窒素源として使用する例も報告されている⁴⁾。しかし、これらの反応は反応剤の毒性や効率、工業的に不向きな反応条件などの問題を有していた。我々はこれらの問題を解決すべく、水素移動条件で簡便かつ効率的に還元的アミノ化を進行させる触媒、Ir-PAとIr-QNを開発した(図1)^{5,6)}。

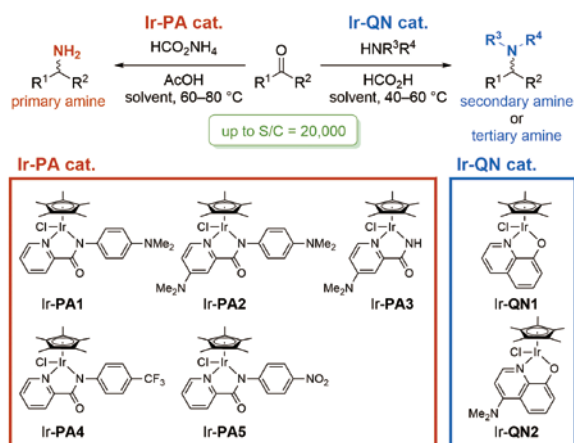


図1 開発したラセミ型還元的アミノ化触媒

これらの触媒は、ギ酸またはギ酸塩を水素源として用い、反応系中で生成したイミン(イミニウム)を還元することにより対応するアミンを効率的に与えることができ、高活性、高官能基許容性、取り扱いの容易性、耐圧容器不要といった工業的利用に適した特徴を多く有していることから、ユーザーから高い評価をいただいている。これら触媒の配位子はアキラルであるものの金属中心に不斉点を有するため、以後これらの触媒を「ラセミ型」触媒と呼称する。この技術を基盤として、我々は不斉反応への展開を試みた。その結果、安価な光学活性アミノアルコール類を不斉補助剤とする光学活性β-アリアルアミンの効率的な合成法を開発できた⁷⁾。以下、その内容を中心に述べる。

02 不斉触媒の開発および 光学活性2-アミノ-5-メトキシテトラリンの合成

光学活性アミンは医薬品に極めて多く見られる化合物であり、様々な不斉合成例が報告されているものの簡便な合成法は少ない。例えば、①予めイミンまたはエナミンを調製しておき、これをエナンチオ選択的に還元する方法、②窒素上に光学活性な置換基を導入しておき、ジアステレオ選択的に還元する方法などがある(図2)。しかし、これらの合成法ではあらかじめイミンを調製する必要があるので、工数の増加は避けられない。そのため、開発した

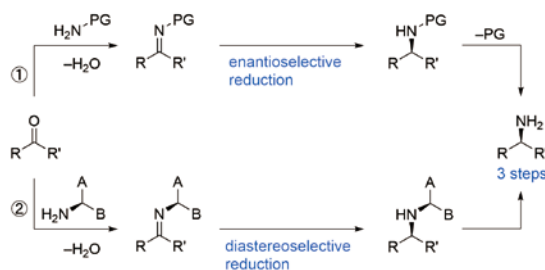


図2 光学活性な第一級アミンの代表的な合成法

還元的アミノ化触媒の特徴を活かし、カルボニル化合物から短工程で光学活性アミンを取得できれば、極めて有用な手段になる。

はじめに配位子の検討を行った。ラセミ型Ir-PA触媒では、配位子にアミド基を導入しIr金属中心の電子密度を調節することにより、副反応であるカルボニル基の還元を抑制し、還元的アミノ化反応を効率的に進行させている。そのため、配位子を光学活性なものに変更する場合においても、還元能を調節する電子求引性基が必要だった。初期検討の結果、メタンスルホニル基(= Ms)を有する光学活性な2-ピコリルスルホンアミダト類(= PSA)が有望な配位子であることがわかった。以降、(S)-Ir-PSA3をはじめとするイリジウム錯体Ir-PSAシリーズを開発した(図3)。

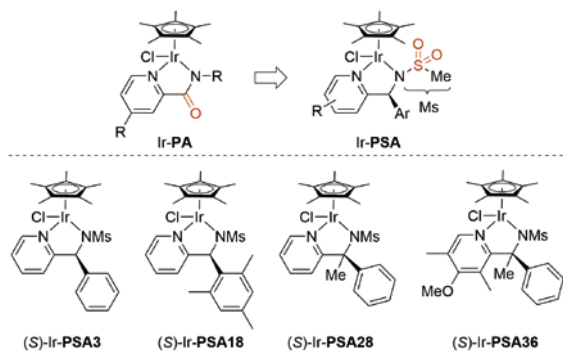


図3 開発したイリジウム触媒(Ir-PSAシリーズ)

2.1. 光学活性2-アミノ-5-メトキシテトラリンの合成

反応の条件検討に用いるモデル化合物を設定するにあたり、光学活性β-アリアルアミン類に着目した。β-アリアルアミン類は生理活性化合物に多く見られ、環状化合物としてはパーキンソン病治療薬ロチゴチン、抗うつ薬アメベグロン、ドーパミンβ-ヒドロキシラーゼ阻害剤ネピカスタットなどが、非環状化合物としては前立腺肥大症治療薬タムスロシン、排尿障害治療薬シリロドシンなどがある(図4)⁸⁾。これらの内、特に2-アミノテトラリン類に着目した。

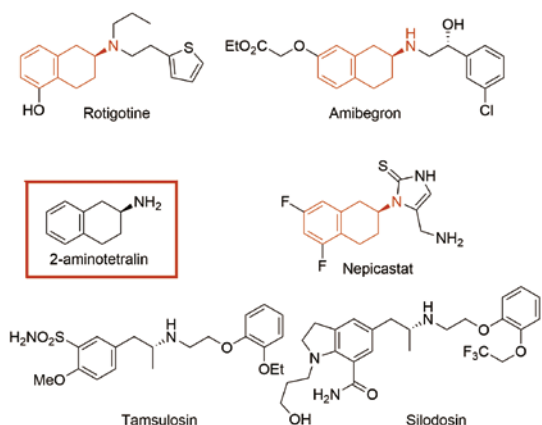


図4 β-アリアルアミン構造を有する医薬品例

光学活性2-アミノテトラリン類の不斉合成法はいくつか報告例がある。1) Kroutilらがω-トランスアミナーゼを活用する手法を報告しているが、溶液が希薄なため生産性が低い点、容易に対掌体が合成できない点などの問題がある⁹⁾。2) Cheonらがキラ

ルリン酸触媒を活用した*p*-アニシジンとの還元的アミノ化反応を報告しているが、触媒量が多い点、高価なHantzschエステルをヒドリド源としている点に加え、補助基を除去する際に爆発の危険性を伴うCANを用いている点が製法上の問題となる¹⁰⁾。3) Bruneauらは(S)-MeO-BIPHEPを配位子に有するRu錯体を用いる触媒的還元的アミノ化反応を報告しているが、触媒量が多い¹¹⁾。4) 光学活性1-フェニルエチルアミンを不斉補助剤に用いてテトラロンとのイミン形成した後、ヒドリド還元剤で還元する手法が報告されているが、多段階反応によるコスト増加と、補助基の除去に加圧水素が必須となり、官能基の制限による汎用性の低下や生産性の低下が懸念される¹²⁾。以上、光学活性2-アミノテトラリン類の汎用的な製法は限られており、開発の余地が残されていると判断した。モデル基質としてロチゴチンの原料である5-メトキシ-2-テトラロン(**1**)を採用し、以後の検討を行った。

2.2. 不斉触媒および補助基の効果

開発した(S)-Ir-PSA3とギ酸アンモニウムによる5-メトキシ-2-テトラロン(**1**)の直接的な不斉還元的アミノ化反応を試みたものの、生成物はラセミ体であった(図5)。立体選択性が発現しなかったのは、本触媒にケトン基質のエナンチオ面を識別する能力が備わっていなかったためと考えられる。そのため、ケトン基質とは別の不斉認識部位が必要と考え、不斉補助剤を用いることにした。はじめに、不斉補助剤として汎用される光学活性1-フェニルエチルアミンを用いたものの、ジアステレオ選択性は低かった。フェニルエチルアミン以外にも、光学活性なアミノアルコール類が不斉補助剤として使用されている例がある¹³⁾。そこで、光学活性なフェニルグリシノール、またはバリノールを用いたところ、(S)-バリノールでジアステレオ選択性が67% *de*まで向上した。

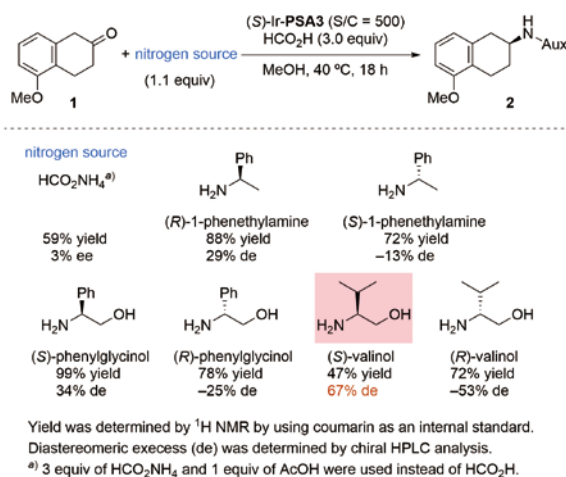


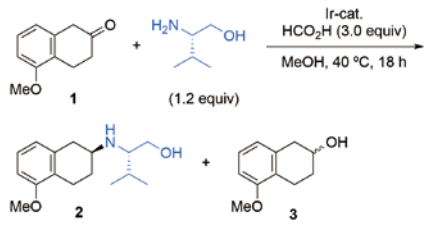
図5 不斉補助剤の影響

また、アミノアルコール系不斉補助剤は、補助基の除去面でも優れている。1-フェニルエチルアミンを用いた場合、加水素分解反応により補助基を除去するため、還元条件に不安定な官能基が損なわれる懸念がある。一方、アミノアルコール系不斉補助剤の場合、酸化条件で補助基を除去できるため、還元条件に不安定な官能基が損なわれることはない。さらに、水素加圧条件を必要と

しないため、耐圧反応釜などの特殊設備を必要としない点で工業的、実験室的にも高いメリットを持つと言える。

図5の結果より、Ir-PSAシリーズの錯体とアミノアルコール系不斉補助剤の併用が好適に作用すると考え、不斉補助剤を(S)-バリノールに固定して配位子の最適化を行った(表1)。(S)-Ir-PSA3のフェニル基をメチル基に変更した(S)-Ir-PSA18は、触媒活性が大きく向上し、基質/触媒モル比(S/C) = 2,000条件でも収率83%で目的物を与えた(表1, entries 2, 3)。(S)-Ir-PSA3配位子の不斉炭素を四級化した(S)-Ir-PSA28は、ジアステレオ選択性が76% *de*に向上したことに加え、カルボニル基が還元される副反応もわずかという優れた特性を有していた(表1, entry 4)。しかし、収率は83%と触媒活性の面で改善の余地があった。ラセミ型触媒の研究から、配位子のピリジン環の4位に電子供与性基を導入することにより触媒活性が向上することがわかってきた。そのため、Ir-PSA触媒においても同様の効果を期待し、(S)-Ir-PSA28のピリジン環の4位にメトキシ基を導入した(S)-Ir-PSA36を合成した。この触媒は84% *de*と高いジアステレオ選択性を示すだけでなく、S/C = 10,000というわずかな触媒量でも反応が良好に進行する高い触媒活性を示した(表1, entry 9)。また、水を含む溶媒中でも問題なく反応が進行することから、過度な脱水条件を必要としない工業的にも利用しやすい触媒と言える(表1, entry 10)。

表1 触媒の最適化



entry	Ir-cat.	S/C	conv. (%) ^{a)}	yield (%) ^{a)}		<i>de</i> (%) ^{a)}
				2	3	
1	(S)-Ir-PSA3	500	72	47	3	67
2	(S)-Ir-PSA18	500	>99	93	6	64
3	(S)-Ir-PSA18	2,000	95	83	trace	64
4	(S)-Ir-PSA28	500	94	83	trace	76
5	(S)-Ir-PSA36	500	>99	95	2	84
6	(S)-Ir-PSA36	5,000	>99	96	1	84
7 ^{b)}	(S)-Ir-PSA36	5,000	98	96	2	85
8 ^{c)}	(S)-Ir-PSA36	5,000	99	89	2	80
9	(S)-Ir-PSA36	10,000	98	91	2	83
10 ^{d)}	(S)-Ir-PSA36	500	>99	89	8	84

^{a)} Yield and *de* were calculated by chiral HPLC analysis.

^{b)} Reaction temperature was room temperature.

^{c)} Reaction temperature was 60 °C.

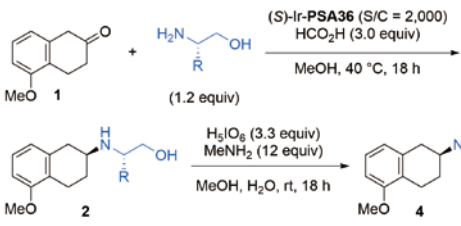
^{d)} Solvent was MeOH/H₂O = 10/1 (v/v).

2.3. アミノアルコール系不斉補助剤の最適化

高効率な(S)-Ir-PSA36を用いて、改めて触媒とアミノアルコール系不斉補助剤との組み合わせの最適化を行った(表2)。種々のアミノアルコールを評価したところ、(S)-バリノールと(S)-ロイシノールが最も優れたジアステレオ選択性を示した(表2, entries 3, 5)。このとき、(S)-バリノールの方がわずかに収率が高く、市場価格も安価であったため、(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン(4)

の合成においては、(S)-Ir-PSA36と(S)-バリノールの組み合わせが最適であると結論した。また、(R)-バリノールや2-アミノエタノールを補助剤に用いた場合には選択性が発現しなかったことから、本触媒系においては不斉補助基の立体と触媒の立体とが相乗的に作用することにより高いジアステレオ選択性が発現したと考えている(表2, entries 7, 8)。

表2 (S)-Ir-PSA36を用いた場合の不斉補助剤の最適化



entry	chiral auxiliary	R	4	
			yield (%) ^{a)}	ee (%) ^{b)}
1	(S)-alaninol	Me	85	72
2	(S)-phenylglycinol	Ph	93	56
3	(S)-valinol	<i>i</i> -Pr	91	84
4	(S)- <i>tert</i> -leucinol	<i>t</i> -Bu	89	82
5	(S)-leucinol	<i>sec</i> -Bu	88	84
6	(S)-phenylalaninol	Bn	93	76
7	(R)-valinol	<i>i</i> -Pr	82	-8
8	2-aminoethanol	H	79	-6

^{a)} Isolated yield (2 steps from ketone 1).

^{b)} Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis.

2.4. スケールアップ合成

(S)-バリノールを不斉補助剤とする5-メトキシ-2-テトラロン(1)の不斉還元的アミノ化反応のスケールアップを検討した(図6)。触媒量は安全係数を踏まえS/C = 5,000とした。基質150 gというラボスケールでの結果ではあるが、小スケール時と同様に18時間で反応が完結し、定量的に82% *de*の還元体2を与えた。続いて、還元体2をトシル酸塩に誘導して再結晶精製したところ、光学的に純粋なトシル酸塩2·TsOHが得られた。その後、過ヨウ素酸ナトリウムにより補助基を除去し、塩酸塩化を経て、化学的、光学的に純粋な(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン塩酸塩(4·HCl)を総収率72%で取得した。この総収率は我々の知る限り4·HClの合成法として最も高く、本法における効率の高さを示している¹⁴⁾。さらに、再結晶精製により4·HClに含まれるIr金属は1 ppm以下まで除去されており、本手法は医薬品中間体の工業的な製法としても優れていると判断している。また、触媒のコストは4·HClの製造原価中約1%と極めて軽微であったことに加え、本手法による

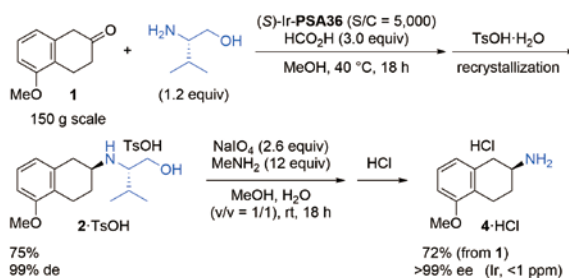


図6 スケールアップ合成

4-HClの想定価格は他社市販品と比較しても極めて安価であったことから、本手法は経済的にも優れていると言える。

03 基質適用範囲

本反応は、2-テトラロン類およびフェニルアセトン類を中心に、官能基やその置換位置によらず良好に進行した(図7)。ハロゲン基や、還元されやすいニトロ基やシアノ基を有する基質も、その官能基が損なわれることはなかった。他にもピリジンやチオフェンなどのヘテロ芳香環を有する基質や、触媒反応において阻害要因となりやすい酸性を示すスルホンアミドやフェノール性水酸基を有する基質を用いても定量的に反応が進行した。なお、このスルホンアミド基をもつ光学活性アミンは前立腺肥大症治療薬タムスロシン(ハルナール®)合成における重要中間体である。以上のように、開発した触媒により光学活性β-アリアルアミン類を効率的に合成することができた。一方、α-アリアルアミン類は高い光学純度で取得できたものの、触媒活性は低調であった。これは、中間体である不斉補助基を有するイミン(イミニウム)の立体障害

が大きく、ヒドリド種の接近が阻害されることに起因していると推測している。また、本手法は、還元的アミノ化反応と、続く不斉補助基の除去反応の2工程をワンポットで実施することも可能である。アミノアルコール体6の水溶性が高く分液抽出が困難な場合や、脱保護以降の工程で精製が容易となる場合などでは、このワンポット合成により製造工程を短縮できる。

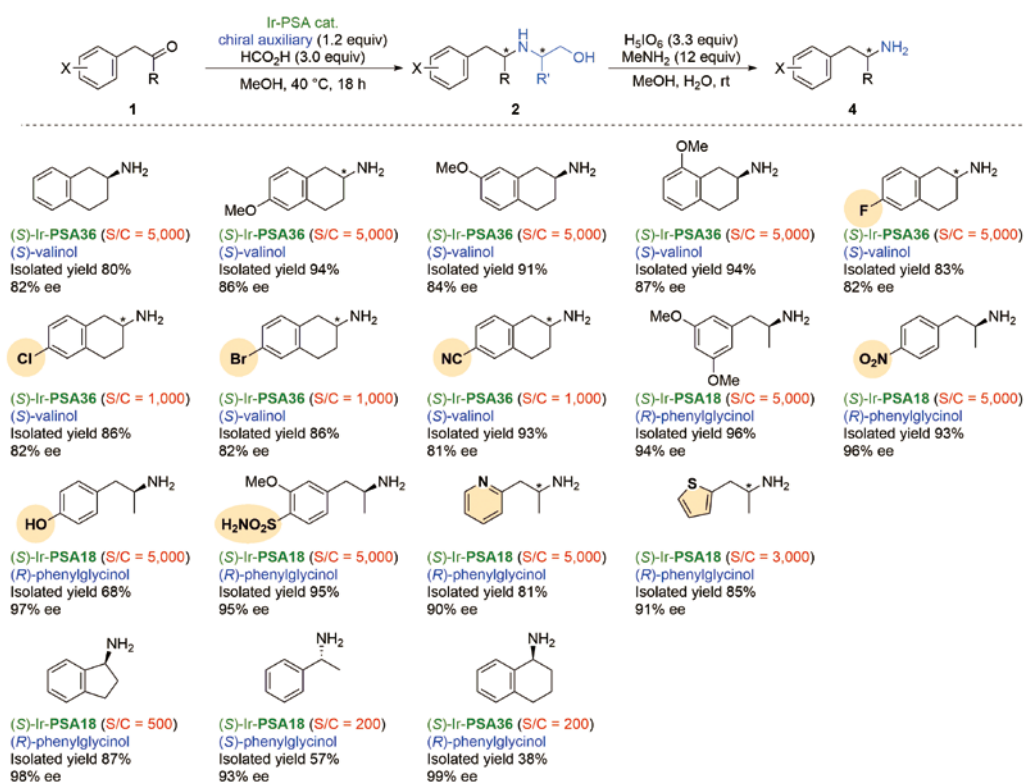


図7 基質適用範囲

04 反応機構に関する考察

還元的アミノ化反応の反応機構の知見を得るため、触媒前駆体であるクロライド錯体からヒドリド-Ir種の形成反応を行った(図8)。前駆体である(S)-Ir-PSA3をメタノール溶媒中、Et₃N存在下、ギ酸を作用させたところ、対応するヒドリド-Ir錯体が黄色の固体として得られた。酸性条件で発生するこのヒドリド-Ir

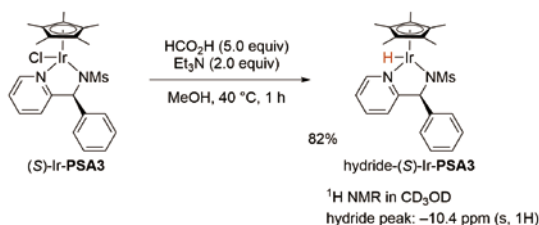


図8 ヒドリド-Ir錯体の合成

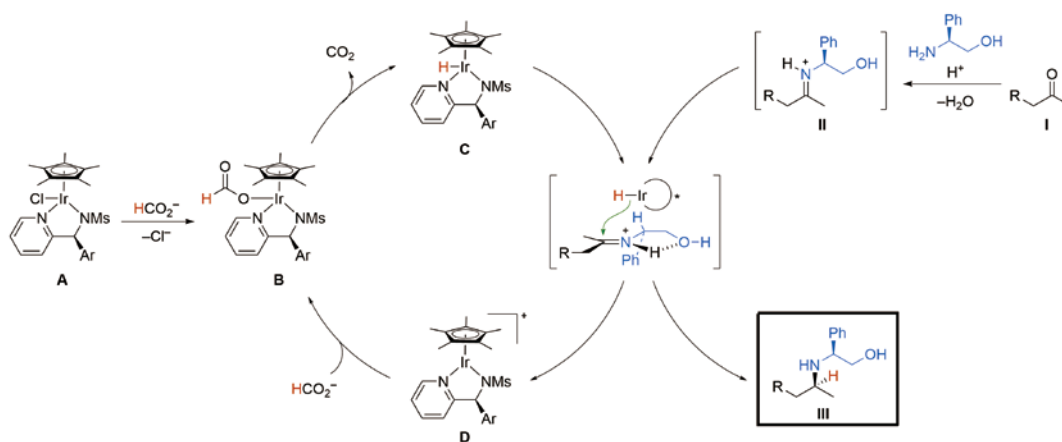


図9 想定される反応機構

錯体は、同じく酸性条件で効率よく進行する本還元的アミノ化反応における重要な反応活性種であると考えられる。

いくつかの対照実験とラセミ型還元的アミノ化触媒の研究結果⁵⁾から、本反応機構として以下のものを想定している(図9)。すなわち、はじめに反応活性種前駆体であるクロライド錯体Aとギ酸とが反応し、ギ酸錯体Bが生じる。次に、自発的な脱炭酸反応によりヒドリド-Ir種Cが生じる。続いて、CがケトンIと不斉補助剤とのイミニウムIIIにヒドリドを供給し、アミノアルコール体IIIを与える。最後に、イミニウムとの反応で生じたカチオン性錯体Dがギ酸と反応することによりBが再生する。また、想定される立体選択性の発現機構の1つとして以下の機構を挙げる。はじめに、プロトンを介してIIの不斉補助基が特定の立体配座をとる。そして、Cが不斉補助基上の置換基を避ける面からイミニウム基に近づく。この際、不斉触媒の配位子と不斉補助基の立体とが相乗的に作用することにより、高いジアステレオ選択性が発現する。

05 触媒反応の拡張

5.1. 水素ガスを水素源に用いる還元的アミノ化反応

我々が開発したラセミ型を含む還元的アミノ化触媒は、水素源としてギ酸またはギ酸塩の使用が有効である。しかし、昨今の環境問題から、反応後に二酸化炭素が発生するギ酸の代替として、水素ガスが使用可能かを調査した。代表例として5-メトキシ-2-テトラロン(1)と(S)-バリンオールに対し、S/C = 5,000条件下、水素圧1 MPa、イミン形成を促進させるために酢酸を添加したところ、ギ酸を使用した場合と同じ83% deの還元体2を83%収率で与えた(図10)。現時点では反応条件の最適化が十分でなく、使用

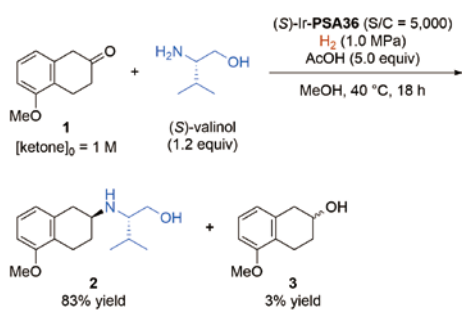


図10 水素ガスを用いる還元的アミノ化反応

する基質や触媒の種類に応じて調整が必要であるものの、二酸化炭素の排出を抑制するためのオプションとして有益であると判断している。

5.2. アルデヒドと2-アミノエタノールを用いた一級アミンの合成

アミノアルコールを窒素源とする還元的アミノ化反応の特徴として、酸化的条件で極めて容易に補助基を除去できることが挙げられる。そのため、2-アミノエタノールはアンモニア等価体として有用であると考えた。これまでの論旨とは異なるが、本手法を応用したアルデヒドの還元的アミノ化による一級アミンの合成法を紹介する。一般に、アルデヒドの還元的アミノ化反応を行うと、生成した一級アミンがさらに原料アルデヒドと反応する過アルキル化が問題となる。この問題に対し、2-アミノエタノールを窒素源とすることにより過アルキル化を抑制できないかと考えた。ラセミ型還元的アミノ化触媒Ir-PA2触媒存在下、種々のアルデヒド8と2-アミノエタノールとの還元的アミノ化反応を行ったところ、いずれの基質でも過アルキル化を抑制することができた。その後、補助基を除去することにより、対応する一級アミン10を定量的に取得できた(図11)。以上から、2-アミノエタノールを用いるアルデヒドの還元的アミノ化反応は一級アミンの有用な合成法といえる。

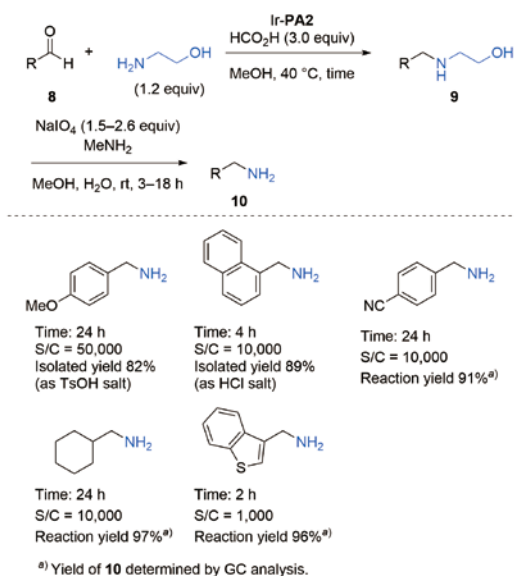


図11 2-アミノエタノールを用いるアルデヒドの還元的アミノ化反応

06 おわりに

我々は、従来型の還元的アミノ化触媒の不斉化に取り組み、安価な光学活性アミノアルコール類を不斉補助剤とする簡便なβ-アリアルアミン類の合成法を開発した⁷⁾。工場反応釜での反応実績は未だであるが、20 Lプラスコスケールで複数回試験を行い、再現性良く進行することを確認している。活性化前のクロライド錯体は空气中で容易に取り扱いが可能な安定性を有し、反応も厳密な不活性ガス雰囲気下を必要としないことから工業的スケールにも対応可能と判断している。また、反応操作も簡便であり、ラセミック還元的アミノ化触媒とともにラボスケールだけでなく工業的に利用頂くことを期待したい。

最後になりますが、論文投稿にあたり東京工業大学 桑田繁樹准教授、榎木啓人助教に御指導頂くとともに、反応機構の解明に尽力頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。

参考文献

- (a) Y. Tian, L. Hu, Y.-Z. Wang, X. Zhang, Q. Yin, *Org. Chem. Front.* **8**, 2328-2342 (2021). (b) T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Rev.* **120**(17), 9583-9674 (2020). (c) O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov, *Chem. Rev.* **119**(23), 11857-11911 (2019). (d) T. C. Nugent, A. K. Ghosh, V. N. Wakchaure, R. R. Mohanty, *Adv. Synth. Catal.* **348**(10-11), 1289-1299 (2006).
- (a) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **93**(12), 2897-2904 (1971). (b) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **37**(10), 1673-1674 (1972). (c) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **61**(11), 3849-3862 (1996). (d) A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **10**(5), 971-1031 (2006).
- (a) M. L. Moore, *Org. React.* **5**, 301-330 (1949). (b) O. Wallach, *Ann.* **272**(1), 99-122 (1893). (c) P. L. deBonneville, J. H. Macartney, *J. Am. Chem. Soc.* **72**(7), 3073-3075 (1950). (d) D. O' Connor, A. Lauria, S. P. Bondi, S. Saba, *Tetrahedron Lett.* **52**(1), 129-132 (2011).
- (a) M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **67**(24), 8685-8687 (2002). (b) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(44), 5472-5474 (2003). (c) S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(10), 3020-3021 (2004). (d) D. Talwar, N. P. Salguero, C. M. Robertson, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **20**(1), 245-252 (2014).
- K. Tanaka, T. Miki, K. Murata, A. Yamaguchi, Y. Kayaki, S. Kuwata, T. Ikariya, M. Watanabe, *J. Org. Chem.* **84**(17), 10962-10977 (2019).
- M. Watanabe, *THE CHEMICAL TIMES* **248**(2), 26-31 (2018).
- T. Kawada, K. Yabushita, T. Yajima, T. Yasuda, K. Tanaka, N. Utsumi, T. Ohta, M. Watanabe, K. Murata, Y. Kayaki, S. Kuwata, T. Katayama, *in press*.
- [Rotigotine] W. H. Poewe, O. Rascol, N. Quinn, E. Tolosa, W. H. Oertel, E. Martignoni, M. Rupp, B. Boroojerdi, *Lancet Neurol.* **6**(6), 513-520 (2007). [Amibegron] (a) J. Stemmelin, C. Cohen, J.-P. Terranova, M. Lopez-Grancha, P. Pichat, O. Bergis, M. Decobert, V. Santucci, D. Françon, R. Alonso, S. M. Stahl, P. Keane, P. Avenet,; B. Scatton, G. I. Fur, G. Griebel, *Neuropsychopharmacology* **33**, 574-587 (2008). (b) D. H. Overstreet, J. Stemmelin, G. Griebel, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **89**(4), 623-626 (2008). [Nepicastat] W. C. Stanley, B. Li, D. W. Bonhaus, L. G. Johnson, K. Lee, S. Porter, K. Walker, G. Martinez, R. M. Eglan, R. L. Whiting, S. S. Hegde, *Br. J. Pharmacol.* **121**(8), 1803-1809 (1997). [Tamsulosin] P. Abrams, M. Speakman, M. Stott, D. Arkell, R. Pocock, *Br. J. Urol.* **80**(4), 587-596 (1997). [Silodosin] K. Kawabe, M. Yoshida, Y. Homma, *BJU Int.* **98**(5), 1019-1024 (2006).
- D. Pressnitz, C. S. Fuchs, J. H. Sattler, T. Knaus, P. Macheroux, F. G. Mutti, W. Kroutil, *ACS Catal.* **3**(4), 555-559 (2013).
- D. Y. Park, K.-H. Kim, C.-H. Cheon, *Adv. Synth. Catal.* **360**(4), 462-467 (2018).
- O. Bondarev, C. Bruneau, *Tetrahedron Asymmetry* **21**(11-12), 1350-1354 (2010).
- Y. Kanai, K. Saito, H. Ueno, *JPH1072411* (1998).
- (a) C. K. Miao, R. Sorcek, P.-J. Jones, *Tetrahedron Lett.* **34**(14), 2259-2262 (1993). (b) H. Takahashi, Y. Suzuki, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.* **30**(9), 3160-3166 (1982). (c) H. Takahashi, Y. Chida, T. Suzuki, S. Yanaura, Y. Suzuki, C. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(5), 1659-1665 (1983). (d) H. Takahashi, Y. Suzuki, T. Hori, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(7), 2183-2191 (1983). (e) Y. Suzuki, H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(8), 2895-2898 (1983). (f) R. A. Stalker, T. E. Munsch, J. D. Tran, X. Nie, R. Warmuth, A. Beatty, C. B. Aakeröy, *Tetrahedron* **58**(24), 4837-4849 (2002).
- (a) Y. Hirayama, M. Ikunaka, J. Matsumoto, *Org. Process Res. Dev.* **9**(1), 30-38 (2005). (b) E. Brenna, F. G. Gatti, L. Malpezzi, D. Monti, F. Parmeggiani, A. Sacchetti, *J. Org. Chem.* **78**(10), 4811-4822 (2013). (c) Q. Huang, Q. Huang, M. Lou, *US20140046095* (2014).

キーワード解説

オピオイド

ケシ未熟果に傷をつけて採取される果汁を乾燥させたアヘン(opium)は、紀元前より鎮痛薬として用いられてきた。オピオイドは、ケシから採取されるアルカロイド(オピエート)や、化学的に合成・半合成された化合物、体内で産生される内因性の化合物であり、モルヒネ様活性をもつ化合物の総称である。また、オピオイドには3種類の受容体が存在し、 μ (ミュー)、 δ (デルタ)、 κ (カッパ) 受容体が知られており、1990年代には、 μ 、 δ および κ オピオイド受容体の遺伝子がクローニングされたことによって、分子レベルでの構造や機能が明らかにされてきた。これら受容体との親和性を解明すること、副作用である依存性を分離することで、オピオイドは有用な鎮痛薬だけでなく、痒み、うつや不安、睡眠改善、食欲などに関連した治療薬としても期待されている。

受容体(レセプター)と作動薬(アゴニスト)・拮抗薬(アンタゴニスト)

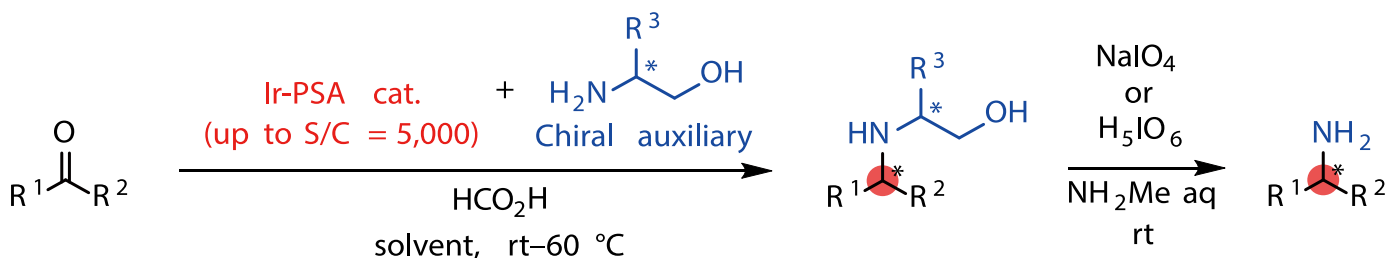
細胞には、受容体(レセプター)が多数存在している。受容体は、細胞膜や細胞質、核内にあるタンパク質で、様々なシグナル分子(神経伝達物質、ホルモンなど)と結合することで細胞内に情報を取り込む。この受容体と結合してシグナル伝達を起こす物質が作動薬、受容体に結合するが、作用を引き起こさず、作動薬の結合を阻害する物質が拮抗薬である。

オレキシン

ペプチド性神経伝達物質の一種で、脳の視床下部外側野に局在する内因性リガンド(生体内で産生され、その生体内の受容体に結合する分子)である。発見当初は摂食行動を制御する神経ペプチドと考えられたが、オレキシン系は睡眠覚醒の制御にも重要な役割を果たしていることが明らかになった。最近では、オレキシン系は睡眠覚醒の調節だけでなく、痛みや情動機能、報酬系においても重要な役割を果たしていることが報告されている。

不斉還元的アミノ化触媒

ケトンからキラルアミンを効率的に合成



良好な反応性

高い触媒活性 ————— 基質/触媒mol比(S/C)5,000以上

高い立体選択性

不斉触媒+不斉補助基 ————— 入手容易なアミノアルコール類を不斉補助基として利用することで高度な立体制御を実現

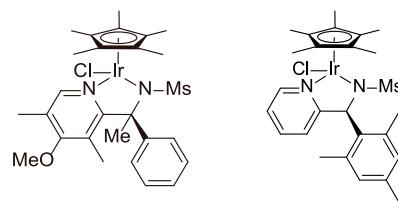
簡便な反応操作

特殊な反応装置不要 ————— 還元的アミノ化反応、脱保護ともに水素ガス、耐圧容器不要

工程の短縮可能 ————— イミンの単離が不要で脱保護まで1ポットでも反応可

穏和な反応条件 ————— 室温から60°Cで実施可能

Ir-PSAシリーズ



Ir-PSA36

広範囲な基質で反応可能

Ir-PSA18

直鎖状の基質での反応性が高い

当社HPでは、ケミカルタイムス最新号、バックナンバーを公開しております。

ケミカルタイムス URL

<https://www.kanto.co.jp/times.html>

関東化学 URL

<https://www.kanto.co.jp/>

QRコードはこちらです▶▶▶



※無断転載および複製を禁じます。

 **関東化学株式会社**

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話(03)6214-1090 FAX(03)3241-1047

E-mail : chemiti-info@kanto.co.jp 編集責任者：湯浅 隆秀

2022年4月発行