

ナルコレプシーの過眠症状に有効な治療標的を発見

～新たな過眠症治療薬の開発に期待～

ポイント

- ・ヒスタミン代謝酵素（HNMT）阻害薬が脳内ヒスタミン量を増加させることを検証。
- ・HNMT 阻害薬によりナルコレプシーモデルマウスの過眠症状が改善することを証明。
- ・HNMT を標的とした創薬研究により、新たな過眠症治療薬の開発に期待。

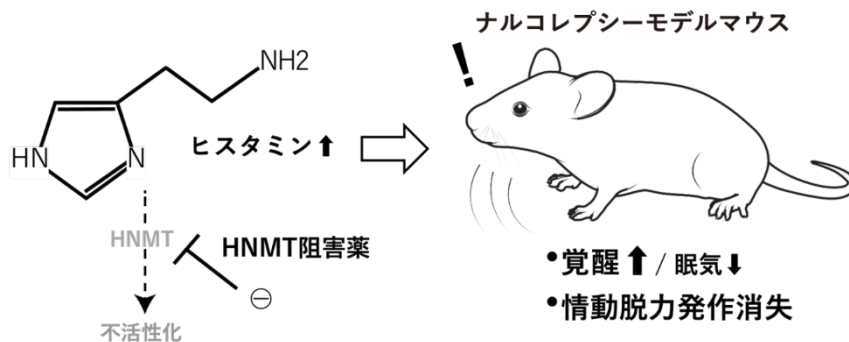
概要

北海道大学大学院医学研究院の吉川雄朗教授（2023年4月まで東北大学大学院医学系研究科）、長沼史登講師、岩手医科大学の中村正帆教授、ハーバード大学のラマリガム・ベトリベラン主任研究員、筑波大学の柳沢正史教授、望月貴年教授らの研究グループは、ヒスタミン代謝酵素であるヒスタミンメチル基転移酵素（以下、HNMT）の阻害薬を用いた研究成果を発表しました。HNMT 阻害薬はマウス脳内ヒスタミン量を増やし、覚醒時間を延長すること、及び過眠症^{*1}マウスの症状を大幅に改善することを明らかにしました。

ヒスタミンは脳内で覚醒の維持に重要な役割を果たしています。過眠症の一つであるナルコレプシーでは患者の脳脊髄液中ヒスタミン量が低下していることが報告されていました。そこで本研究では、脳内ヒスタミンを分解する HNMT を薬物により阻害し、脳内ヒスタミンを増加させた際に症状が改善するかを調べました。

まず研究グループは、HNMT の阻害作用があるメトプリンを野生型マウスに投与すると、脳内のヒスタミン量が約2倍に増加し、マウスが長時間起きていることを明らかにしました。次にヒトのナルコレプシーと類似した症状を持つ病態モデルマウスにメトプリンを投与し、過眠症状がほぼ完全に消失することを明らかにしました。また、メトプリンの効果は欧米でナルコレプシー治療薬として承認されているピトリサント^{*2}よりも強いことが示されました。これらの結果から、HNMT の阻害はナルコレプシーの有効な治療戦略となるため、これを標的とした新たな創薬研究の発展が期待されます。

なお、本研究成果は、2024年10月23日（水）公開の睡眠学の国際専門誌 SLEEP に掲載されました。



本研究の概要図

本研究の概要図

【背景】

ナルコレプシーなどの過眠症患者は、夜間に十分な睡眠時間を取っているにもかかわらず、日中耐え難い眠気に悩まされます。またナルコレプシーでは、感情の高まりをきっかけに突然寝てしまう情動脱力発作^{*3}が起こります。過眠症状は試験中や面接中、運転中などでも起こり得るため、患者の生活の質は大きく低下します。

本邦で過眠症治療に使用できる薬剤は、覚醒剤と類似した作用機序を有しており、薬物乱用や依存が問題になる上に、処方できる医師に限られます。そのため、高い安全性及び有効性の両者を兼ね備えた薬剤の開発が待たれています。

近年、ナルコレプシー患者の脳脊髄液中のヒスタミン量が健常者と比較し低下していることが、いくつかの先行研究より示されました。ヒスタミンは脳内で覚醒維持に重要な神経伝達物質として機能しています。

そこで研究グループは、脳内ヒスタミン量を高めることでナルコレプシー患者の眠気を軽減し、また情動脱力発作を抑制できないかと考えました。これまで研究グループは、ヒスタミンメチル基転移酵素（histamine N-methyltransferase: HNMT）が、脳内ヒスタミン除去に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにしてきましたが、今回は HNMT 阻害薬をマウスに投与し、上記の仮説を検証しました。

【研究手法】

HNMT 阻害作用があるメトプリンをマウスに投与し、その作用について検討しました。まず、メトプリン投与による脳内ヒスタミン量の変化を高速液体クロマトグラフィーで測定しました。マウスから得られた脳波、筋電図を基に覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠^{*4}量を定量しました。

また、ナルコレプシーモデルマウスについては、情動脱力発作の発作時間に関しても検討を行いました。さらに、ピトリサントとメトプリンについて情動脱力発作に対する薬効を比較しました。

なお、本研究でナルコレプシーモデルマウスとして使用したオレキシノックアウトマウス^{*5}は、筑波大学国際統合医科学研究機構の柳沢教授らが開発したものです。

【研究成果】

まず、野生型マウスとナルコレプシーモデルマウスにそれぞれメトプリンを投与すると、両マウスにおいて脳内ヒスタミン量が約2倍に上昇することが明らかになりました（図1）。次に、メトプリンがマウスの睡眠覚醒にどのような影響を与えるかについて検討を行いました。マウスは通常、数分単位の短い睡眠と覚醒を繰り返しますが、メトプリン投与後は覚醒が数時間に渡り持続することが分かりました（図2）。

これに加え、ナルコレプシーモデルマウスでは情動脱力発作が1時間のうち数回、長さにして数分間観察されますが、メトプリン投与後はこれらがほぼ完全に消失することが分かりました。ピトリサントとの薬効比較においては、ピトリサント投与群は情動脱力発作が残存するのに対して、メトプリン投与群で情動脱力発作が完全に消失しており、既存の治療薬と比較し有効性が高いことが示されました（図3）。

【今後への期待】

本研究により、HNMT 阻害薬がナルコレプシーにおける過眠症状の改善に有効であることが明らかとなりました。ヒスタミンは、薬物依存形成に抑制的に働くことが先行研究から示されており、HNMT 阻害薬は既存薬と比較しても、薬物依存の可能性が低いと考えられます。

以上のことから、HNMT を標的とした創薬研究は、有効性と安全性が高く、新たな過眠症治療薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、AMED（JP23ym0126802j0002、JP21zf0127005 の一部）、JSPS 科研費（JP22H02808、JP22K07373、世界トップレベル研究拠点プログラムの研究助成の一部）、武田科学振興財団、秋山記念

生命科学財団からの研究助成を受け実施しました。

論文情報

| | |
|-----|---|
| 論文名 | Pharmacological inhibition of histamine N-methyltransferase extends wakefulness and suppresses cataplexy in a mouse model of narcolepsy (ヒスタミンメチル基転移酵素の薬理的阻害はナルコレプシーモデルマウスの覚醒を延長し、情動脱力発作を抑制する) |
| 著者名 | 長沼史登 ^{1,2(研究当時),3} 、Girgin Birkan ¹ 、Agu Anne ¹ 、平野匡佑 ¹ 、中村正帆 ^{2(研究当時),3,4} 、谷内一彦 ⁵ 、Ramalingam Vetrivelan ⁶ 、望月貴年 ⁷ 、柳沢正史 ⁷ 、吉川雄朗 ^{1,2(研究当時)} (1北海道大学大学院医学研究院、2東北大学大学院医学系研究科、3東北医科薬科大学医学部、4岩手医科大学、5東北大学サイクロトロンRIセンター、6ハーバード大学医学部、7筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構) |
| 雑誌名 | SLEEP (睡眠学の国際専門誌) |
| DOI | 10.1093/sleep/zsae244 |
| 公表日 | 2024年10月23日(水) |

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 吉川雄朗 (よしかわたけお)

メール neuropharmacology@med.hokudai.ac.jp

URL <https://pharmacology1.med.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室 (〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1)

TEL 022-717-8032 FAX 022-717-8931 メール press.med@grp.tohoku.ac.jp

岩手医科大学総務部総務課 (〒028-3694 紫波郡矢巾町医大通一丁目1番1号)

TEL 019-651-5111 FAX 019-907-2448 メール kouhou@j.iwate-med.ac.jp

東北医科薬科大学学務部入試・広報課 (〒981-8558 仙台市青葉区小松島4-4-1)

TEL 022-727-0357 FAX 022-234-1785 メール koho@tohoku-mpu.ac.jp

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 広報担当 (〒305-8575 つくば市天王台1-1-1)

TEL 029-853-5857 メール wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

【参考図】

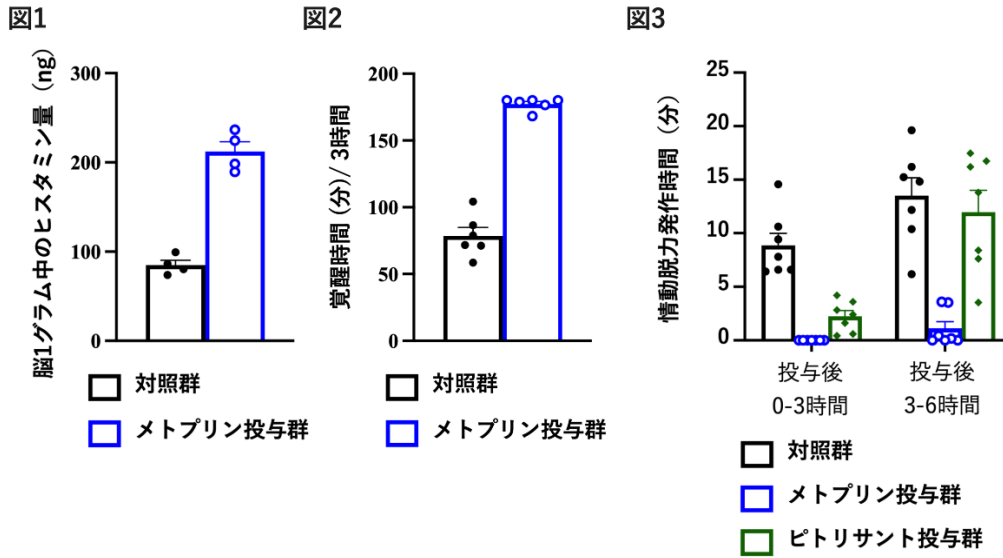


図 1. メトプリン投与後のマウス脳内ヒスタミン量の比較

図 2. メトプリンの投与後 3 時間における覚醒時間の比較

図 3. オレキシンノックアウトマウスの情動脱力発作に対するメトプリン及びピトリサントの効果の比較

【用語解説】

- *1 過眠症 … 夜間十分な睡眠を取っているにもかかわらず、本来起きている日中などに耐え難い眠気が生じ、時に寝入ってしまう症状が観察される病気の総称。
- *2 ピトリサント … 欧米でナルコレプシー治療薬として承認され、実際に臨床で使用されている薬剤。
- *3 情動脱力発作 … ナルコレプシーの特徴的な症状で感情が高まった際に体の力が突然抜けてしまう発作。
- *4 ノンレム睡眠、レム睡眠 … レム (REM) とは急速眼球運動 (Rapid eye movement) の略で、睡眠はレムを伴うレム睡眠と伴わないノンレム睡眠とに分けられる。
- *5 オレキシンノックアウトマウス … オレキシンは 1998 年に柳沢正史教授らにより同定された神経ペプチドの一つで、覚醒作用を持っている。ノックアウトマウスは遺伝子が喪失させられたマウスのことであり、オレキシンノックアウトマウスはオレキシンが遺伝的に喪失したマウスである。覚醒持続の障害及び情動脱力発作が認められるため、ナルコレプシーモデルマウスとして広く研究に用いられている。