

トピックス

ニューロペプチドYのアンタゴニスト

塩野義製薬株式会社創薬研究所

勝浦 五郎, 川村 義博

神戸大学医学部第二内科

乾 明夫

はじめに

ニューロペプチドY (Neuropeptide Y; NPY)は36個のアミノ酸からなるペプチドで、中枢神経系および末梢神経系に存在する。末梢神経系ではNPYはノルエピネフリンと共産し、強力な血管収縮因子である。一方、中枢神経系ではNPY含有神経は脳内に広く分布し、NPYを脳内へ投与すると持続的な摂食促進が認められ¹⁾、さらに、側脳室内へNPYを持続注入するとグルココルチコイド依存性肥満が誘発される²⁾。これらのことから、脳内、特に視床下部のNPYは摂食およびエネルギー調節に重要な役割を果たしていると考えられている。そこで、本稿ではこれまでの報告をもとにNPY受容体アンタゴニストについて概説する。なお、紙面の都合上、詳細は最近の総説を参考にして頂きたい³⁻⁵⁾。

2. NPY受容体サブタイプとアンタゴニスト(表1)

NPY受容体は7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体で、6種類のサブタイプ(Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, y6)が存在し、近年、Y1, Y2, Y4, Y5およびy6がクローニングされた。これらのサブタイプのなかでY1およびY5がNPYによる摂食亢進作用に深く関係

していると考えられており、肥満症治療薬としての非ペプチド性アンタゴニストの開発が精力的に進められている。

(1) Y1受容体

Y1受容体は当初オーファン受容体として同定され、後にNPY受容体であることが明らかにされた^{6,7)}。Y1受容体はY4およびy6受容体と高い相同性を持っている。脳内では視床下部に多く存在し⁸⁾、NPY, peptide YY (PYY)および[Leu31, Pro34]NPYはY1受容体に高い親和性を示す。Y1受容体はNPYの摂食亢進作用を発現する主な受容体であると考えられており、そのアンタゴニストの開発が精力的に進められている。しかし、肥満症患者でこの受容体の遺伝子変異と肥満との関連は確認されていない⁹⁾。NPYのC末構造から非ペプチド性の構造に変換したBIBP3226およびBIBO3304はY1受容体に高い親和性を示し、脳内投与によりNPYによる摂食亢進作用を抑制するが、経口吸収性および脳内移行性は低い。SR-120819AはY1受容

体に高い親和性を示し、経口吸収性も高いが脳内移行性が低い。最近、非常に強力で選択性の高いJ-10487が報告されている¹⁰⁾。GI264879AおよびJ-115614も末梢投与によりNPYの作用を抑制することが報告されている^{11,12)}。一方、ペプチド性アンタゴニストである1229U91は最も広く研究用ツールとして使用されているが、経口吸収性が低く、Y4受容体アゴニスト作用もあわせ持っている。また、経口吸収性および脳内移行性が高いが、中程度の親和性を持つNGD95-1の臨床試験が行われた。J-104870は非常に高い親和性をもち体内動態も良好で、100mg/kgの経口投与で摂食抑制作用が認められている¹⁰⁾。

(2) Y2受容体

Y2受容体はアミノ酸レベルでY5受容体と高い相同性を持っており、N末端にglycosylation部位が存在するようである。この受容体にはNPYおよびPYYが高い親和性を示すが、Pancreatic polypeptide (PP)は低い親和性を示す。Photoaffinityラベリングおよびimmunoblottingより分子量の異なる2つの受容体が検出され、glycosylation部位も異なるようである。Y2受容体は視床下部(弓状核)、扁桃核、黒質、海馬C3領域に高濃度存在する^{13,14)}。特に、弓状核ではシナプス前受容体としてNPYの分泌調節に関わっていると考えられている¹⁵⁾。この受容体のアンタゴニストとしては選択的な高親和性のBIIE0246がある。

表1 NPY受容体サブタイプとアンタゴニスト

サブタイプ	アンタゴニスト
Y1	BIBP3226, BIBO3304, 1229U91, NGD95-1, CGP71683A, J-104870, GI264879A
Y2	BIIE0246
Y5	L-152,804 (CGP 71683A)

(3) Y5受容体

Y5受容体はY1受容体と同様にNPYの摂食亢進作用を発現する受容体と考えられており、視床下部に高濃度存在する。アンタゴニストであるCGP 71683Aの反復投与により摂食抑制および体重減少作用が認められている。しかし、この化合物はムスカリン受容体およびセロトニン再取り込み部位にも作用があることが明らかになり、特異性に問題がある¹⁶⁾。一方、選択性の高い強力なアンタゴニストであるL-152,804は脳室内投与によってbovine PPの作用を抑制することが報告されている¹⁷⁾。

おわりに

このようにNPYはその受容体の多様性で種々の生理機能に関係していると考えられ、特に中枢神経系ではエネルギー調節さらには肥満誘発に関して重要な役割を果たしていると推察される。今後、サブタイプ特異的アンタゴニストの開発により、これらのサブタイプの病態生理学的意義が明らかにされるとともに、新しい抗肥満薬としての期待が寄せられている。

文献

- 1) Sahu A, Kalra SP : Neuropeptidergic regulation of feeding behavior by neuropeptide Y. Trends Endocrinol Metab 1993, 4 : 217 224.
- 2) Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, et al. : Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. Endocrinology 1993, 133 : 1753 1758.
- 3) Inui K : Neuropeptide Y feeding receptors : Are multiple subtypes involved? Trends Neurosci 1999, 20 : 43 46.
- 4) Ling AL : Neuropeptide Y receptor antagonists. Exp Opin Ther Patents 1999, 9 : 375 384.
- 5) Wieland HA, Hamilton BS, Krist B, et al. : The role of NPY in metabolic homeostasis : Implications for obesity therapy. Exp Opin Invest Drugs 2000, 9 : 1327 1346.
- 6) Eva C, Keinane K, Monyer H, et al. : Molecular cloning of a novel G protein coupled receptor that may belong to the neuropeptide family. FEBS Lett 1990, 271 : 81 84.
- 7) Krause J, Eva C, Seeburg P, et al. : Neuropeptide Y1 subtype pharmacology of recombinantly expressed neuropeptide receptor. Mol Pharmacol 1992, 41 : 817 821.
- 8) Fuxe K, Tinner B, Caberlotto L, et al. : NPY Y1 receptor like immunoreactivity exists in a subpopulation of beta-endorphin immunoreactive nerve cells in the arcuate nucleus : A double immunolabelling analysis in the rat. Neurosci Lett 1997, 225 : 49 52.
- 9) Roche C, Boutin P, Dina C, et al. : Genetic studies of neuropeptide Y and neuropeptide Y receptors Y1 and Y5 regions in morbid obesity. Diabetologia 1997, 40 : 671 675.
- 10) Kanatani A, Kanno T, Ishihara A, et al. : The novel neuropeptide Y Y1 receptor antagonist J-104870 : A potent feeding suppressant with oral bioavailability. Biochem Biophys Res Commun 1999, 266 : 88 91.
- 11) Daniels AJ, Cance WT, Grizzle MK, et al. : Food intake inhibition and reduction in body weight gain in rats treated with G1264879A, a non-selective NPY-Y1 receptor antagonist. Peptides 2001, 22 : 483 491.
- 12) Kanatani A, Hata M, Mashiko S, et al. : A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors : Effects of potent and selective Y1 antagonist, J-115814. Mol Pharmacol 2001, 59 : 501 505.
- 13) Caberlotto L, Fuxe K, Rimland JM, et al. : Regional distribution of neuropeptide Y Y2 receptor messenger RNA in the human post mortem brain. Neuroscience 1998, 86 : 167 178.
- 14) Gustafson EL, Smith KE, Durkin MM, et al. : Distribution of the neuropeptide Y Y2 receptor mRNA in rat central nervous system. Mol Brain Res 1997, 46 : 223 235.
- 15) Broberger CH, Landry M, Wong H, et al. : Subtypes Y1 and Y2 of the neuropeptide Y receptor are respectively expressed in proopiomelanocortin- and neuropeptide Y containing neurons of the rat hypothalamic arcuate nucleus. Neuroendocrinology 1997, 66 : 393 408.
- 16) Della Zuana O, Sadlo M, Germin M, et al. : Reduced food intake in response to CGP71683A may be due to mechanisms other than NPY Y5 receptor blockade. Int J Obes 2001, 25 : 84 94.
- 17) Kanatani A, Ishihara A, Iwaasa H, et al. : L-152, 804 : Orally active and selective neuropeptide Y Y5 receptor antagonist. Biochem Biophys Res Commun 2000, 272 : 169 173.