



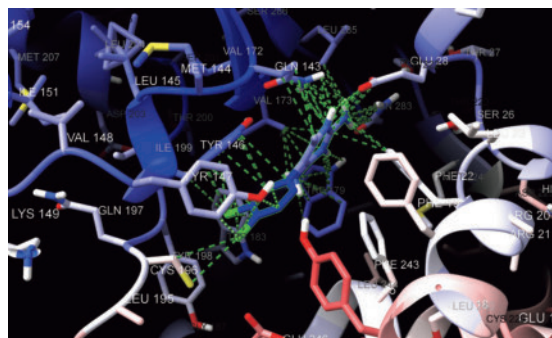
吉川 雄朗

所属・職名 大学院医学研究院・薬理学分野・神経薬理学教室・教授
 略 歴 平成 14 年 東北大学医学部卒業
 平成 20 年 東北大学大学院医学系研究科・医科学専攻博士課程 修了
 平成 21 年 東北大学大学院医学系研究科 助教・准教授
 令和 5 年 北海道大学大学院医学研究院 教授
 現在に至る

【睡眠覚醒制御機構の解明に基づく過眠症治療薬の創生】

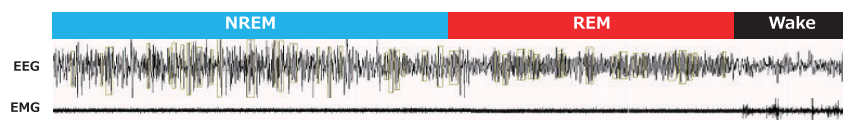
過眠症は夜間に十分な睡眠時間を確保しても日中に耐えがたい眠気が生じてしまう病気です。このために患者さんは職業選択や社会的自立などに大きな制約がある中で生活する必要があります。残念ながら本邦で使用できる過眠症治療薬は薬物依存性が高いものが多く、新たな治療薬開発が必要な状況です。当研究室では強い覚醒作用を有するヒスタミンに着目し、脳内のヒスタミンを増加させることで過眠症治療に応用出来るのではないかと考え、日々研究に取り組んでいます。これまでに分子生物学的手法や遺伝子改変動物の作製および表現型解析から脳内ヒスタミンの濃度制御機構を明らかにしました。これらの研究成果からヒスタミンを代謝する histamine N-methyltransferase (HNMT) という酵素がヒスタミン濃度調節に非常に重要であ

ることを見いだしました。HNMT の機能を抑制することで脳内ヒスタミン濃度が増加して覚醒時間が大幅に延長し、過眠症症状を有するマウスの症状が大幅に改善することを確認できています。現在はヒスタミンによる覚醒作用の詳細なメカニズムを明らかにしたいと考え、アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子操作や光遺伝学、ファイバーフォトメトリー法による脳活動測定などを実施しています。また様々な過眠症モデルマウスに対して HNMT 阻害薬を投与して臨床応用への可能性を模索しながら、HNMT を標的とした新規創薬研究にも取り組んでおり、ハイスループットスクリーニングを用いた化合物探索研究やソフトウェアを用いたシミュレーションなどを行っています。

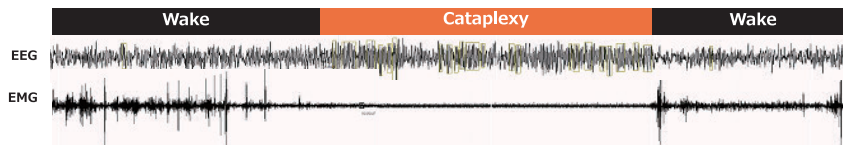


シミュレーションソフトを用いた化合物と蛋白質の結合様式

通常（NREM睡眠を経てからREM睡眠、覚醒へと遷移）



カタプレキシー出現時（覚醒中に突然筋電図が消失し、意識消失を伴う）



脳波測定による過眠症症状（カタプレキシー）の検出

2019 年～現在（2024 年 5 月）の主な研究業績

- 1) Otsuka R, Naganuma F, Nakamura T, Miwa H, Nakayama-Naono R, Matsuzawa T, Komatsu Y, Sato Y, Takahashi Y, Tatsuoka-Kitano H, Yanai K, Yoshikawa T: Contribution of astrocytic histamine N-methyltransferase to histamine clearance and brain function in mice. *Neuropharmacology* 212, 109065, 2022
- 2) Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K: Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. *Br J Pharmacol* 178: 750-769, 2021
- 3) Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K: Histamine N-methyltransferase in the Brain. *Int J Mol Sci* 20: 737, 2019