

27Q-pm09S

モルヒネ非感受性オピオイド μ 受容体スプライスバリエント選択的作動薬を志向したモルヒナン誘導体の合成

○本城 綾香¹, 平山 重人¹, 唐木 文霞¹, 伊藤 謙之介¹, 藤井 秀明¹ (¹北里大薬)

モルヒネの標的分子であるオピオイド μ 受容体(以下 MOR と略す)には 32 種類のスプライスバリエント(以下 SV と略す)が存在し、MOR-SV はモルヒネ感受性と非感受性に大別される。最近、高選択的なペプチド性 MOR 作動薬 amidino-TAPA がモルヒネ非感受性 MOR-SV にも作用することが見出された。また、amidino-TAPA はモルヒネ抵抗性疼痛に対しても効果を示すばかりでなく、モルヒネの代表的な副作用である依存性も示さないと報告されている。このことより、amidino-TAPA が作用するモルヒネ非感受性 MOR-SV は鎮痛薬の有望な標的と考えられる。Amidino-TAPA の作用発現には、N 末端から一番目の Tyr と三番目の Phe が重要であると考えられている。Amidino-TAPA の Tyr 構造はモルヒナン骨格に内在していると考えられることから、三番目の Phe を模倣するフェニル基をモルヒナン骨格に導入することで選択的な非ペプチド性作動薬の創出を目的に化合物を試みた。

本口頭発表では、化合物設計および設計化合物の合成の詳細について述べる。



Amidino-TAPA の構造