

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05115

研究課題名（和文）モルヒナン骨格を基盤とした三次元的フォーカスライブラリーの構築

研究課題名（英文）Construction of morphinan-based focused library

研究代表者

斉藤 毅 (Saitoh, Tsuyoshi)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授

研究者番号：80609933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 23,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、GPCRの生理作用に紐付きリガンドおよび受容体の構造因子を明らかにするため、およびオピオイド受容体をモデル系として、モルヒナン骨格の有機合成化学的な構造変換により多様なリガンド群を構築し、それらの細胞内シグナルプロファイルおよびマウス薬理作用を解析した。その結果、特定の構造因子によりアレステンシグナルが変化することを見出した。また、見出したGタンパク質バイアス型KORリガンドは、*in vivo*評価において、鎮痛作用を示しながら鎮静作用（副作用）を顕著に低減したことから、KORにおいて副作用はアレステンに起因する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、オピオイド受容体を標的とする医薬における副作用のメカニズムをマルチスケールで解明し、副作用を抑えた鎮痛薬の開発に繋がる意義がある。特に、Gタンパク質バイアス型KORリガンドは、副作用を低減しつつ鎮痛効果を持続させる新しい治療法を提供する可能性があることが示された。これにより、慢性痛や癌痛などで苦しむ患者の生活の質を向上させ、医療現場での薬物治療の安全性と有効性を高めることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the structural factors of ligands and receptors linked to the physiological actions of GPCRs. Using and opioid receptors as model systems, a diverse array of ligands was constructed through organic synthetic transformations of the morphinan skeleton. These ligands were then analyzed for their intracellular signaling profiles and pharmacological effects in mice. The results revealed that specific structural factors altered -arrestin signaling. Moreover, the identified G protein-biased KOR ligands demonstrated significant analgesic effects while markedly reducing sedative side effects in *in vivo* evaluations. This suggests that side effects in KOR may be attributed to -arrestin signaling. These findings contribute to the development of novel analgesics targeting opioid receptors, offering effective pain relief with minimized adverse effects.

研究分野：創薬化学

キーワード：オピオイド受容体 Gタンパク質共役型受容体 シグナル伝達 分子設計 オピオイド受容体 オピオイド受容体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は臨床薬物の 30% が標的とする最大のタンパク質ファミリーであり、ほぼ全ての生理的状況において重要である。一方で、GPCR の活性化は、複数経路のシグナルを絡み合せて発出し、いくつもの生理作用を引き起こすことで、例えば薬物の主作用と副作用を引き起こす。しかしながら、このような複数の作用を分離し、制御する普遍的な分子のメカニズムや制御法は明らかになっていない。

オピオイド受容体を初めとする GPCR のシグナルは、Gタンパク質やβアレスチン、GPCR キナーゼ (GRK) などの複数のシグナル因子を介した伝達経路が知られるが、近年、オピオイド鎮痛薬の副作用の発現にβアレスチンが関与する報告 (Raehal, K. M. *et al. J Pharmacol Exp Ther.* **2005**, 314, 1195) がなされて以降、GPCR 研究領域ではβアレスチン経路を活性化させず Gタンパク質経路を優先的に活性化させる「Gタンパク質シグナルバイアス型リガンド (Gバイアス型リガンド)」(Correll, C. C. *et al., J Med Chem.* **2014**, 57, 6887) に注目が集まっている。しかし、世界初のμオピオイド受容体 Gバイアス型リガンドであるオリセリジンの臨床試験結果は、前臨床開発時の期待に反してモルヒネと比較して副作用が低減しないという結論であった。(Conibear, A. E. *et al. Mol Pharmacol.* **2019**, 96, 542)。

このような状況下、齊藤らは最近、上記の2つの経路の選択性だけでは主作用と副作用の差を説明することが困難な新たなリガンド群を発見した。また井上ら (A02 班) は、独自に開発した細胞内シグナル伝達の網羅的解析技術 (Inoue, A. *et al. Cell* **2019**, 177, 1933) を用いて既知の GPCR と各種リガンドの組み合わせを網羅的に調べた結果、一对の GPCR/リガンドの組み合わせから、予想を越える遥かに多くのシグナル経路が活性化され、同一の GPCR であってもリガンドの化学構造が異なれば、下流のシグナルプロファイルも指紋のように異なることを明らかにした。

本研究領域では、これら二つの独自の実験結果に基づき、「GPCR と個体・細胞応答の関係は既存のモデルより遥かに高次元のシグナルバランスの上に成り立っている」という仮説を立て、1) リガンド構造の違いに起因する受容体の僅かな構造変化が、2) 結合するシグナル因子タンパク質の結合安定性に影響を与え、3) これが多次元的な細胞内シグナルプロファイルを変調し、4) 神経細胞を通じて個体への作用へと繋がる、一連の分子から個体レベルまでの互いにリンクされた網羅的情報セットを取得するプラットフォームを構築すべく、構造、有機化学、細胞、個体について独自の解析技術を持つ研究者が集結し、オピオイド受容体 (モデル系) に関係する生理作用機構の解明に挑戦することとした。

### 2. 研究の目的

本研究領域の計画班である齊藤班 (A04 班) は、GPCR の生理作用に紐付きリガンドおよび受容体の構造因子を明らかとすべく、κおよびδオピオイド受容体をモデル系として設定し、モルヒナン骨格の有機合成化学的な構造変換により多様なリガンド群を構築し、各班に供給する役割を担うこととした。合成したリガンドは *in vitro* (井上, A02 班) および *in vivo* (齊藤, A04 班) で評価を行い、細胞内シグナル-個体作用が紐付いた情報を収集し、その情報と共にリガンドを構造解析 (寿野, A01 班) および神経回路検討 (櫻井, A03 班) に展開し、オピオイド受容体が引き起こす作用に対して支配的な構造-シグナル-神経の多次元情報の取得を目指した。

### 3. 研究の方法

#### 【誘導体の設計・合成】

これまでの研究で、モルヒナン骨格上方への置換基配向は KOR 作動活性に、また骨格の同一平面上への置換基配向は DOR 作動活性に起因することを見出している (Fig. 1)。そこで KOR 作動薬としては YNT-1612 を、DOR 作動薬としては KNT-127 を基幹薬物として設定し、これらの構造を修飾、変換する所で誘導体を合成することとした。

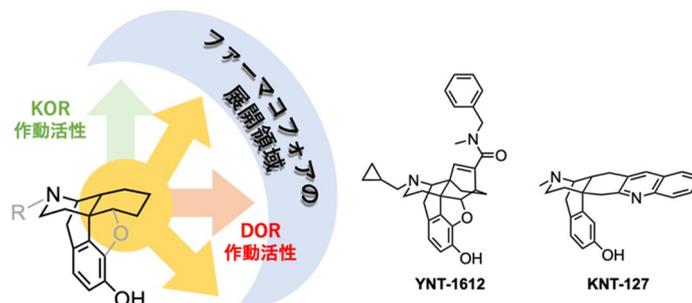


Figure 1. モルヒナン骨格のファーマコフォア概略図と YNT-1612, KNT-127 の構造

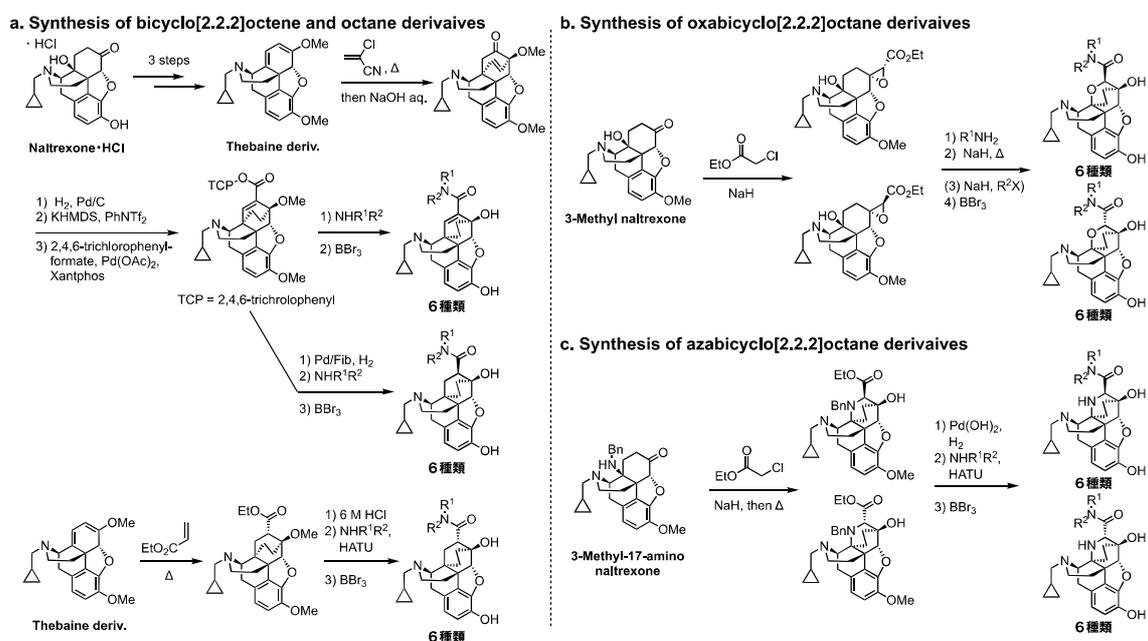
## 【活性評価】

合成した誘導体は、井上班 (A02) の網羅的シグナル解析により構造-シグナル活性相関情報を取得し、興味深い活性を示す誘導体についてはマウスを用いた *in vivo* 薬理評価を行うこととした。KOR については、鎮痛試験、ローターロット試験 (鎮静)、DOR については、鎮痛試験、うつ病モデルマウスを用いるソーシャルインタラクション試験 (抗うつ・抗不安作用)、脳波筋電図測定 (痙攣作用) により評価して構造-作用相関情報を取得することとした。

## 4. 研究成果

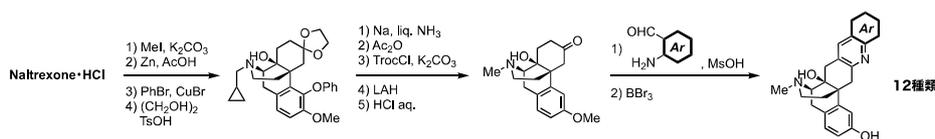
### 【各種誘導体の化学合成】

KOR 作動薬 YNT-1612 の誘導体として、4,5-エポキシモルヒナン骨格上方へ置換基を配向させるための足掛かりとなるビスクロ[2.2.2]オクテン骨格をビスクロ[2.2.2]オクタン、オキサビスクロ[2.2.2]オクタン、アザビスクロ[2.2.2]オクタン骨格へと変換した誘導体を設計し、合成した (Scheme 1)。市販のナルトレキソン塩酸塩を出発原料とし、3 工程でテバイン誘導体を得た後、Diels-Alder 反応、エノールトリフレート化、Pd 触媒のカルボニル化反応によりビスクロ[2.2.2]オクテン骨格 A を構築し、その後誘導化することで 6 種類のビスクロ[2.2.2]オクテン誘導体を得た。ビスクロ[2.2.2]オクテンに対して水素添加反応を行うと、アミド基が配向した誘導体のみ得られ、一方テバイン誘導体に対してアクリル酸エチルを Diels-Alder 反応により連結するとアミド基が配向した誘導体のみが得られ、誘導化により計 12 種類のビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体を得た。また、3-メチルナルトレキソンに対し、塩基性条件下、クロロ酢酸エチルを作用させてエポキシ環を構築後、塩基を作用させることで分子内環化によりオキサビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築し、その後の変換によりオキサビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体 12 種を合成した。最後に、ナルトレキソン塩酸塩より 9 工程で合成した 14-アミノナルトレキソン誘導体に対し、塩基性条件下、クロロ酢酸エチルを作用させることで分子内環化によりアザビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築し、その後の変換によりアザビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体 12 種を合成した。



Scheme 1. KOR 作動薬誘導体の合成概略

DOR 作動薬 KNT-127 の誘導体は、モルヒナン骨格水平方向へ置換基を配向させるための足掛かりとなるキノリン環を軸とした誘導体を設計し、合成した (Scheme 2)。ナルトレキソン塩酸塩を出発原料とし、メチル化、亜鉛還元、Ulmann 反応、アセタール化、Birch 還元によりモルヒナン骨格へと変換した。このものを、TrocCl を用いる脱シクロプロピルメチル化、還元により、誘導化の共通中間体である N-メチルモルヒナンを合成した。N-メチルモルヒナンより Friedlander キノリン合成により計 12 種の誘導体を合成した。



Scheme 2. DOR 作動薬誘導体の合成概略

【各種誘導体の薬理評価】

合成した誘導体を用い、井上班の細胞内シグナル解析にて評価することで、構造-シグナル活性相関情報を取得し、活性を示したリガンドについてはマウスを用いた薬理作用を評価することで構造-作用相関情報を取得した。特に興味深い活性を示したリガンドについて抜粋して報告する。

KOR 作動薬 YNT-1612 および YNT-1612 のピシクロ[2.2.2]オクテン骨格をピシクロ[2.2.2]オクタンへと還元することでアミド側鎖の配向を変化させた YNT-1623, YNT-1624 の各種シグナルを、内因性リガンドである Dynorphin A および副作用として鎮静作用を示す Nalfurafine と比較した。その結果、Gai シグナルでは YNT-1612, 1623 はフルアゴニストに近い活性を示し、YNT-1624 は中程度の部分作動活性を示した一方、β アレスチン 2 シグナルでは YNT-1612, 1623 は非常に弱い部分活性を示すに留まり、YNT-1624 においてはβ アレスチン 2 シグナルを全く示さなかった。

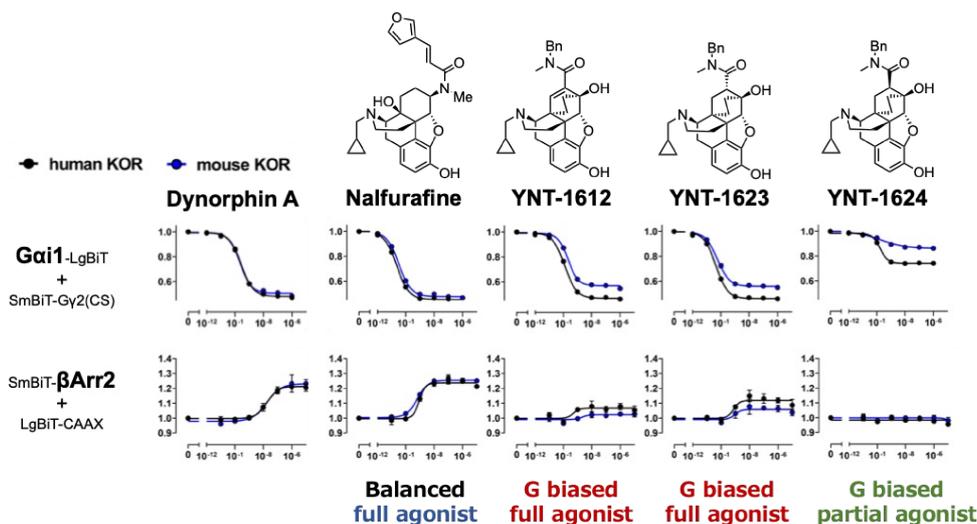


Figure 2. YNT-1612, 1623, 1624 の細胞内シグナル解析結果 (一部抜粋)

続いて、このようなアミド側鎖の配向の変化に伴う細胞内シグナルの違いがマウス個体の応答にどのような影響を及ぼすかを調べるために、酢酸ライジング法による鎮痛作用評価およびローターロード法による鎮静作用評価を実施し、Nalfurafine と比較した。その結果、Nalfurafine は鎮痛作用と鎮静作用の間の therapeutic window が狭く、分離比 (鎮静 ED<sub>50</sub>/鎮痛 ED<sub>50</sub>) は 3 倍程度であった一方で、YNT-1623 では約 410 倍、YNT-1612 では 850 倍と therapeutic window が拡大された。さらに、YNT-1624 では高用量においても全く鎮静作用を示さなかった。

Table 1. YNT-1612, 1623, 1624 のマウス薬理評価結果

	Nalfurafine	YNT-1612	YNT-1623	YNT-1624
鎮痛 ED <sub>50</sub> (μg/kg)	3.85	1.67	1.29	3.32
鎮静 ED <sub>50</sub> (μg/kg)	12.6	1,429	531	>100,000
分離比	3.27	856	412	>30,000

これら細胞 個体での一貫した実験結果から、KOR 作動薬が示す副作用 (鎮静作用) は β アレスチン 2 シグナルに関係している可能性が強く示唆された。この違いをもたらす構造的要因については、寿野班 (A01 班) と共にクライオ電子顕微鏡単粒子解析を、また神経回路的な検討は櫻井班 (A03 班) と協力して実施している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kajino Keita, Tokuda Akihisa, Saitoh Tsuyoshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Morphinan Evolution: The Impact of Advances in Biochemistry and Molecular Biology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 mvae021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvae021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maeda Kenta, Sugai Tomoya, Tokuda Akihisa, Kajino Keita, Saitoh Tsuyoshi, Nagase Hiroshi, Kutsumura Noriki	4. 巻 99
2. 論文標題 Design and synthesis of unique morphinan-type molecules: Their application to the search for the unexplored binding domain between opioid receptors and morphinan ligands	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129611 ~ 129611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2024.129611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saitoh Tsuyoshi, Sakurai Takeshi	4. 巻 167
2. 論文標題 The present and future of synthetic orexin receptor agonists	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 171051 ~ 171051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2023.171051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iio Keita, Hashimoto Kao, Nagumo Yasuyuki, Amezawa Mao, Hasegawa Taisei, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Takeuchi Katsuhiko, Ishikawa Yukiko, Yamamoto Hikari, Tokuda Akihisa, Sato Tetsu, Uchida Yasuo, Inoue Asuka, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi, Saitoh Tsuyoshi	4. 巻 66
2. 論文標題 Design and Synthesis of Orexin 1 Receptor-Selective Agonists	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5453 ~ 5464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.2c01773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iio Keita, Kutsumura Noriki, Nagumo Yasuyuki, Saitoh Tsuyoshi, Tokuda Akihisa, Hashimoto Kao, Yamamoto Naoshi, Kise Ryoji, Inoue Asuka, Mizoguchi Hirokazu, Nagase Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Synthesis of unnatural morphinan compounds to induce itch-like behaviors in mice: Towards the development of MRGPRX2 selective ligands	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128485 ~ 128485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hino Tsubasa, Saitoh Tsuyoshi, Nagumo Yasuyuki, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Irukayama-Tomobe Yoko, Ishikawa Yukiko, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Design and synthesis of novel orexin 2 receptor agonists based on naphthalene skeleton	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128530 ~ 128530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2022.128530	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iio Keita, Saitoh Tsuyoshi, Ohshita Ryuichiro, Hino Tsubasa, Amezawa Mao, Takayama Yoshiaki, Nagumo Yasuyuki, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Irukayama-Tomobe Yoko, Ishikawa Yukiko, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Discovery of orexin 2 receptor selective and dual orexin receptor agonists based on the tetralin structure: Switching of receptor selectivity by chirality on the tetralin ring	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128555 ~ 128555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2022.128555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 斉藤 毅、南雲 康行、梶野 景太、谷田 誠浩、徳田 明久、寿野(池田) 千代、寿野 良二、清水(小林) 拓也、長瀬 博
2. 発表標題 鎮静作用を分離した オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斎藤毅
2. 発表標題 Re: ゼロから始めるメドケム研究
3. 学会等名 第56回天然物化学談話会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Sugai, S. Takeda, T. Saitoh
2. 発表標題 Development of Highly Productive Synthetic Method for TriMER by Flow System
3. 学会等名 Flow Chemistry Asia 2023(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Hashimoto, Y. Nagumo, K. Iio, Y. Saito, Y. Ishikawa, N. Kutsumura, T. Sakurai, M. Yanagisawa, T. Saitoh, H. Nagase
2. 発表標題 Analysis of orexinergic function in chronic pain-like states
3. 学会等名 The 11th Annual WPI-IIIIS Symposium(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Kajino, M. Yata, Y. Nagumo, A. Tokuda, N. Kutsumura, T. Saitoh, H. Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of novel opioid receptor agonists with bicyclo [2.2.2] octene skeleton
3. 学会等名 The 11th Annual WPI-IIIIS Symposium(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武田翔馬、須貝智也、斉藤毅
2. 発表標題 フロー合成を用いた1,3,5-trioxazatriquinane骨格の迅速合成法の開発
3. 学会等名 第85回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武田翔馬、須貝智也、斉藤毅
2. 発表標題 フロー合成を用いた1,3,5-trioxazatriquinane骨格の迅速合成法の開発
3. 学会等名 第13回サブウェイセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、川上耕季、井上飛鳥、長瀬博、斉藤毅
2. 発表標題 ピシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第40回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 ヘテロピシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳田明久、南雲康行、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 慢性的ストレス誘発うつ様症状に対する オピオイド神経系の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 角本智哉、徳田明久、梶野景太、南雲康行、斉藤毅
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬の副作用分離を目指した新規モルヒナン誘導体の合成と評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斉藤毅、梶野景太、谷田誠浩、徳田明久、南雲康行、長瀬博
2. 発表標題 鎮静作用を分離した オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keita Kajino, Masahiro Yata, Yasuyuki Nagumo, Akihisa Tokuda, Noriki Kutsumura, Tsuyoshi Saitoh, Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of novel opioid receptor agonists with bicyclo [2.2.2] octene skeleton
3. 学会等名 The 11th Annual WPI-IIIIS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 立体配座規制に基づく新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第17回GPCR研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 立体配座規制に基づく新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第41回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤毅
2. 発表標題 分子の形に注目した創薬研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsumi Sakamoto; Tsuyoshi Saitoh; Yukiko Ishikawa; Akihisa Tokuda; Tsubasa Hino; Naoshi Yamamoto; Yasuyuki Nagumo; Noriki Kutsumura; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of 17-N-fluoroalkyl nalfurafine derivatives to improve pharmacological properties
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Kajino; Masahiro Yata; Tsuyoshi Saitoh; Naoshi Yamamoto; Yasuyuki Nagumo; Tsubasa Hino; Akihisa Tokuda; Noriki Kutsumura; Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of novel morphinan-type opioid receptor agonists bearing bicyclo[2.2.2]octane skeleton and these pharmacological activities
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mao Amezawa; Tsuyoshi Saitoh; Yukiko Ishikawa; Yoko Irukayama; Emi Hasegawa; Hiroaki Gouda; Naoshi Yamamoto; Noriki Kutsumura; Yasuyuki Nagumo; Sakurai Takeshi; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Discovery of novel orexin receptor antagonists with 1,3,5-trioxazatriquinane skeleton
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Iio; Noriki Kutsumura; Yasuyuki Nagumo; Tsuyoshi Saitoh; Naoshi Yamamoto; Akihisa Tokuda; Kao Hashimoto; Hirokazu Mizoguchi; Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Synthesis of unnatural morphinan compounds to induce itch like behavior in mice: Towards the development of MRGPRX2 selective ligands
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mao Amezawa; Jumpei Horiuchi; Tsuyoshi Saitoh; Ryuichiro Ohshita; Naoshi Yamamoto; Yasuyuki Nagumo; Yukiko Ishikawa; Yoko Irukayama; Emi Hasegawa; Noriki Kutsumura; Ryuji Tanimura; Sakurai Takeshi; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Design and Synthesis of Novel Orexin Receptor Antagonists with 1,3,5-Trioxazatriquinane skeleton
3. 学会等名 AIMECS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Iio, Tsuyoshi Saitoh, Ryuichiro Ohshita, Tsubasa Hino, Mao Amezawa, Sayaka Ohrui, Takahiro Okada, Yasuyuki Nagumo, Naoshi Yamamoto, Yukiko Ishikawa, Yoko Irukayama-Tomobe, Noriki Kutsumura, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Design and Synthesis of Novel Orexin Receptor Dual Agonists with Tetralin Skeleton
3. 学会等名 AIMECS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	南雲 康行  (Nagumo Yasuyuki)  (00459661)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員   (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------