

テーマ：新規オレキシンリガンドの創製

オレキシン 1 受容体 (OX₁R) とオレキシン 2 受容体 (OX₂R) は、ともに覚醒の維持に関与する G タンパク質共役型受容体であり、最近では OX₁R/OX₂R 非選択的拮抗薬のスボレキサントおよびレンボレキサントが睡眠導入薬として上市されている。一方で、著者はこれまでにモルヒナン骨格を有する OX₁R 選択的拮抗薬を見出し、関連誘導体について構造活性相関を行ってきた。モルヒナン化合物は OX₁R に対する選択性が高いことが特徴であるが、分子量および脂溶性が高いことが問題としてあげられる。そこで自身が見出した OX₁R 選択的拮抗薬 YNT-707 を基盤として考え、活性発現に不要と思われる部位や脂溶性部位を除去していくという独自のアプローチで、新たなオレキシンリガンドの創製を目指し、研究を展開している。現在までに、よりシンプルな骨格を有する新規オレキシン 1 受容体拮抗薬を見出すことに成功した。