

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2356 号

Inhibition of endothelin A receptor by a novel, selective receptor antagonist enhances morphine-induced analgesia: possible functional interaction of dimerized endothelin A and  $\mu$ -opioid receptors

新規選択的受容体拮抗薬によるエンドセリンA受容体の阻害によりモルヒネの鎮痛作用が増強される：エンドセリンA受容体と $\mu$ -オピオイド受容体の二量体化による機能的相互作用の可能性

黒田 唯（くろだ ゆい）

博士（医学）

#### 論文内容の要旨

エンドセリン-1 (ET-1) は、ETA 受容体 (ETAR) を介して疼痛シグナルを惹起する。また ETAR 拮抗薬はオピオイド製剤の鎮痛作用の増強および耐性を抑制することが報告されているものの、そのメカニズムは明らかとなっていない。本研究では新規 ETAR 拮抗薬 ER-000582865 (ER) を用い、ETAR を介した疼痛制御のメカニズムおよび ER の新規鎮痛治療薬としての可能性を解析した。

$\mu$  オピオイド受容体 (MOR) および ETAR/MOR を共発現する細胞を用い、各受容体活性をリアルタイム測定できる CellKey™、鎮痛シグナルに関与する cAMP を cADDIS cAMP Assay で評価した。疼痛時には ET-1 レベルが上昇することから、ET-1 前処置で疼痛下の状態を再現しその際のモルヒネの反応を検討した。ET-1 前処置により ETAR/MOR 細胞のモルヒネの反応は有意に低下し、この反応は ETAR 拮抗薬 ER および BQ-123 併用で改善するも、ETAR/ETBR 拮抗薬ボセンタンでは改善しなかった。また cAMP Assay ではモルヒネ減弱作用は ER 併用で改善するも、BQ-123 ならびにボセンタンでは改善しなかった。共免疫沈降法およびライブセルイメージングにより ETAR と MOR は二量体として存在する可能性が示唆され、ETAR/MOR 細胞での ET-1 のモルヒネ減弱作用は ETAR/MOR 二量体を介していることが示唆された。

In vivo 実験では、マウスに ER 経口投与 30 分後にモルヒネを皮下投与し、ランダルセリット法による圧刺激に対する逃避反応行動（鎮痛作用）、体温、行動量を経時的に測定した。ER 単独投与では鎮痛作用、体温、行動量に変化はなかったが、ER+モルヒネ投与群ではモルヒネ単独投与群に比べモルヒネの鎮痛作用が増強され、その持続時間も延長された。また ER+モルヒネ投与群のみ、体温低下の抑制および行動量の増加が見られた。

以上 ETAR シグナルの増強によるモルヒネ作用減弱は ETAR/MOR 二量体を介して起こり、ER はそのシグナルを阻害することで MOR を介した鎮痛作用を回復させることが考えられた。これらの結果より、新規 ETAR 拮抗薬 ER はモルヒネの鎮痛作用を回復させる新規鎮痛補助薬としての開発が期待できると考えられた。