

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 μ -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 μ -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）

論文審査結果の要旨

本論文において、疼痛を惹起するエンドセリン A 受容体 (ETAR) と鎮痛に関与する μ オピオイド受容体 (MOR) が二量体を形成することでモルヒネによる MOR 活性が減弱され、その減弱作用は ETAR 拮抗薬により回復し、鎮痛効果が増強されることを明らかにした。これはエンドセリンの新たな疼痛メカニズムおよび ETAR 拮抗薬の新規鎮痛薬の可能性を提唱したもので臨床的に意義ある論文である。

疼痛時には ET-1 レベルが上昇することから、ETAR/MOR 発現細胞に ET-1 を前処置することで疼痛状態を再現した。同細胞において ET-1 はモルヒネの作用を減弱させ、その減弱作用は ETAR 拮抗薬により回復した。特に新規 ETAR 拮抗薬 ER-000582865 (ER) は臨床で用いられている ETR 拮抗薬ボセンタンに比較し回復効果が高かった。また ETAR/MOR 発現細胞の免疫沈降実験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していることがわかった。これは疼痛時における ETAR/MOR 二量体の関与を示すものである。In vivo 実験では、マウスにおけるモルヒネの鎮痛効果、体温、行動量について ER の効果を解析した。ER 単独投与ではどれも変化は認められなかったが、モルヒネとの併用では鎮痛作用の増強および作用時間の延長、体温低下の抑制、行動量の増加と、モルヒネによる MOR 活性化作用を増強させた。

本論文では ETAR と MOR がヘテロ二量体を形成することを初めて明らかにし、この二量体化受容体が ET-1 の鎮痛減弱効果に関与し、ETAR 拮抗薬は ET-1 の作用を抑制することで鎮痛作用を増強させることを示した。これはモルヒネ鎮痛の減弱化ならびにモルヒネ耐性に ER-000582865 (ER) が鎮痛薬として用いられる可能性を示すものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。