

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2358 号

Comprehensive analysis regarding the usefulness of the potent peripheral  $\mu$ -opioid receptor antagonist naldemedine

強力な末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンの有用性に関する包括的分析

権藤 栄蔵 (ごんどう えいぞう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

オピオイドは中枢および末梢の  $\mu$  オピオイド受容体を活性化させることで、作用部位によって鎮痛や消化管運動抑制などのように異なる薬理学的効果を発揮することは十分に立証されている。しかし、オピオイドによる治療の有無に関わらず、末梢の  $\mu$  オピオイド受容体を選択的に遮断することによる効果は、ほとんど知られていない。近年、オピオイド誘発性便秘を改善させる末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンが開発された。本研究では、ナルデメジンの臨床的有用性をより理解するために、その薬理学的特性をさらに解析した。まず、標準的によく使用される  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンよりもナルデメジンに強い受容体拮抗作用があることが示された。適切な用量でナルデメジンをマウスに経口投与すると、標準的な  $\mu$  オピオイド受容体作動薬であるモルヒネの鎮痛効果に影響を与えることはなく、モルヒネによって誘発された胃腸運動抑制を改善させた。対照的に、中枢の  $\mu$  オピオイド受容体によって調節される自発運動亢進作用はモルヒネによって誘発されるが、ナルデメジンをマウスに経口投与しても自発運動亢進作用は抑制されなかった。さらには、Lewis肺癌細胞を麻酔下にマウスの皮下に移植し、腫瘍増殖を観察したところ、ナルデメジンを投与すると腫瘍増殖が抑制され、生命予後を延長させた。また、Lewis肺癌細胞やB16メラノーマ細胞を移植したマウスにナルデメジンを投与し、脾臓における免疫細胞への反応を検討したところ、CD8+T細胞が有意に増加し、NK細胞の数こそは増加しなかったが、腫瘍抑制因子に不可欠なグランザイムB、パーフォリン、IFN $\gamma$ のmRNAが増加した。これらの発見は、末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンが、中枢の  $\mu$  オピオイド受容体作用である鎮痛効果に影響を与えずに、オピオイド誘発性便秘に対して有効な治療ができるだけでなく、末梢性  $\mu$  オピオイド受容体の選択的遮断によって自然免疫機能を賦活化させ、さらには腫瘍増殖を抑制する可能性があり、がん治療において有用な補助薬となり得る可能性を示唆している。