

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 μ -opioid receptor antagonist naldemedine

強力な末梢性 μ 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)

論文審査結果の要旨

本論文は、近年オピオイド誘発性便秘に対して開発された末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンの薬理学的作用を解析し、がん細胞や免疫細胞への効果を含め検証したものである。モルヒネを代表とする μ オピオイド受容体作動薬は強いがん性疼痛の治療薬として広く使用されるが、便秘などの副作用に臨床で悩まされることがあり、その治療薬として新規にナルデメジンが開発され、使用されるようになった。そのナルデメジンは *in vitro* 試験において標準的な μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンより強い作用をもつことを示した。またナルデメジンはモルヒネによる鎮痛効果に影響を与えず、モルヒネによって誘発された消化管運動抑制作用を改善させ、中枢性オピオイド受容体によって誘発される自発運動の亢進に影響を与えなかったことから、末梢の μ オピオイド受容体を選択的に拮抗することを明らかにした。さらにはナルデメジンが自然免疫賦活化を介した抗腫瘍効果を有する可能性を示した。これらの研究結果から、ナルデメジンを含む末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬ががん性疼痛治療におけるオピオイドの疼痛管理に影響を与えることなく、副作用である便秘を解消することができるだけでなく、抗腫瘍効果を介してがん治療補助薬としても貢献できる可能性を示した臨床的に意義ある論文である。

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。