

Evaluation of the intracellular signaling activities of κ opioid receptor agonists, nalfurafine analogs; focusing on the selectivity of G protein- and β -arrestin-mediated pathways

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山口, 政広 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003003

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2688 号

Evaluation of the intracellular signaling activities of κ opioid receptor agonists, nalfurafine analogs; focusing on the selectivity of G protein- and β -arrestin-mediated pathways

κ オピオイド受容体作動薬ナルフラフィン誘導体の細胞内シグナル活性の評価; G タンパク質および β アレスチンを介した経路の選択性に着目して

山口 政広 (やまぐち まさひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

オピオイド受容体 (OR) は μ , δ , κ に分類され, オピオイド鎮痛薬は μ OR 活性を介して鎮痛作用を発揮するが, 時に有害作用のため使用が制限される. 現在, 止痒薬として処方されている κ OR agonist; ナルフラフインは, 当初, 鎮痛剤として開発されたが, 安全性の懸念から適応が変更された. OR 活性には 2 つの細胞内シグナル伝達経路が存在する. 一つは G タンパク質を介した経路 (G タンパク質依存的シグナル) であり主に鎮痛に関与している. もう一つは β -arrestin を介した経路 (β -arrestin 依存的シグナル) であり, 主に有害作用に関与していると考えられている. 従って, G protein 依存的シグナルへの選択性が高い κ OR agonist は, 有用な鎮痛薬となる可能性があり, 本研究は, G protein-/ β -arrestin 依存的シグナル活性に必要なナルフラフイン部分構造の特定を目的とした.

κ OR 発現細胞を用い CellKey™, GloSensor® cAMP, PathHunter® β -arrestin recruitment Assay を用いてナルフラフイン及び各誘導体 (SYK160, 186, 245, 308, 309 及び 406) の G protein 及び β -arrestin 依存的シグナル活性特性を評価した.

ナルフラフイン及び各誘導体は用量依存的に κ OR を活性化したが, ナルフラフインを超える E_{max} 及び EC_{50} を示す誘導体は存在しなかった. 一方, G protein-/ β -arrestin 依存的シグナルの偏りの評価 (G Biased Factor) では, SYK309 のみがナルフラフインよりも有意に大きい G protein-biased ratio (4.46 ± 1.87) を示し, ナルフラフイン誘導体構造の 3 位水酸基の向きの違いが, β -arrestin 依存的シグナル活性の強弱に影響する可能性が示唆された.

3 位水酸基の向きが S である SYK309 は, 他の誘導体と比較し有意に高い G protein-biased κ OR agonist 様活性を示すことが示唆された.