

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)

論文審査結果の要旨

オピオイド鎮痛薬は μ オピオイド受容体活性を介して強い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。本論文は、現在、止痒剤として使用されている κ オピオイド受容体作動薬ナルフラフィンのオピオイド受容体活性に着目し、より安全性の高い新規オピオイド鎮痛薬の開発を目的に実施された基礎研究である。オピオイド受容体シグナルの 2 つの細胞内シグナル伝達経路のうち、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) は主に鎮痛に関与し、 β -arrestin を介した経路 (β -arrestin 依存的シグナル) は主に有害作用に関与することから、G タンパク質依存的シグナルへの選択性が高い κ オピオイド受容体作動薬は、既存のオピオイド鎮痛薬と比較し、より安全性の高いオピオイド鎮痛薬となる可能性がある。本研究では、ナルフラフィンとナルフラフィン誘導体の κ オピオイド受容体シグナル活性を比較評価することで、ナルフラフィン誘導体 SYK309 が、ナルフラフィンと比較して有意に G タンパク質依存的シグナルへの選択性が高いことを明らかにした (G protein-biased ratio : 4.46 ± 1.87)。SYK309 の鎮痛効果は既存のオピオイド鎮痛薬と同等であり、これまで課題となっていた有害事象を軽減できる可能性が示唆された、さらに、ナルフラフィン誘導体のシクロヘキセン環 3 位水酸基が S 体であることが、 β -arrestin 依存的シグナル活性に影響する重要な部分構造である可能性を初めて明らかにしており、今後のオピオイド鎮痛薬開発において意義のある論文である。

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。