

氏名	榊原 学
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第474号
学位授与年月日	平成29年3月24日
審査委員	主査 教授 和田孝一郎
	副査 教授 廣田 秋彦
	副査 教授 竹谷 健

論文審査の結果の要旨

モルヒネをはじめとする μ -Opioid Receptor (MOR) 作動薬の脊髄くも膜下腔投与は少量でも強力な鎮痛効果が得られる一方、副作用として約30~70%の患者に強烈な痒みを生じる。これまで動物実験において MOR 作動薬の脊髄くも膜下腔投与による痒みが κ -Opioid Receptor (KOR) 作動薬の全身投与で抑制されることが示唆されているが、詳細については不明な点が多い。そこで本研究では、マウスのくも膜下腔に MOR 作動薬と KOR 作動薬を併用することにより、モルヒネによる痒みの副作用が抑制できるのか、また鎮痛および鎮静における相互作用は認められるのかについて検討した。モルヒネを脊髄くも膜下腔投与したところ、生理食塩液投与の対照群に比べて、0.3~1.0 nmol 投与においてそう痒の指標である引っ掻き行動の有意な増加が認められた。そこで KOR 作動薬である TRK-820 (10~100 pmol) をモルヒネ 0.3 nmol と併用したところ、用量依存的に引っ掻き行動の抑制が認められた。また、KOR 作動薬 TRK-820 によるモルヒネ誘発そう痒作用の抑制効果は KOR 拮抗薬によりその効果が減弱したことから、KOR を介した作用であることが確認された。モルヒネと KOR 作動薬 TRK-820 の併用群では、モルヒネ単独群と比較して鎮静レベルに差は認められなかった一方で、鎮痛効果の増強が認められた。以上のことから、モルヒネ投与時における KOR 作動薬の少量脊髄くも膜下腔投与は、鎮静レベルを増悪させることなくモルヒネによる痒みの副作用を抑制し、かつ鎮痛効果を増強させることが明らかになった。これらの知見は、MOR 作動薬使用時における KOR 作動薬の鎮痛薬・鎮痒薬としての有用性を明らかにしたのみならず、モルヒネ系鎮痛薬の他の副作用軽減などにもつながる重要な研究であると考えられることから、博士(医学)の学位授与に値するものである。