

氏 名 橋本 龍也  
学位記番号 医博甲第272号  
学位授与年月日 平成18年9月6日  
審査委員 主査 教授 奥西 秀樹  
副査 教授 太田 明  
副査 教授 堀口 淳

### 論文審査の結果の要旨

モルヒネは疼痛管理に不可欠であるが、耐性を生じやすい。耐性発現は脱感作による。 $\mu$ オピオイド受容体 (MOR) が再感作されるためには作動薬-MOR複合体が細胞内陥入 (以下、「陥入」と略記) する必要があるが、モルヒネの場合は殆ど陥入しない。近年、MOR作動薬である [D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>] enkephalin (DAMGO) を、単独では鎮痛作用の乏しい低濃度でモルヒネと併用すると、モルヒネ-MOR複合体の陥入を誘導することが報告された。そこで、申請者らは MOR 刺激活性/MOR陥入活性 (この比を Relative Activity versus Endocytosis: RAVE と定義) の低いDAMGOやフェンタニルを低濃度で併用すればモルヒネ-MOR複合体の陥入を誘発でき、モルヒネの鎮痛効果を増強できるであろうと考えた。〔方法〕薬物はラットのクモ膜下腔に投与した。鎮痛作用は熱板法で測定し、陥入は抗MOR抗体で免疫染色した脊髄後角標本を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。〔結果〕DAMGOとフェンタニルは用量依存性の鎮痛作用と陥入作用を示した。一方、モルヒネは鎮痛効果と分離して陥入を殆ど起こさなかった。ごく少量のDAMGOやフェンタニルを併用すると、低用量モルヒネの鎮痛効果は大幅に増強され、陥入も顕著に増強された。〔結論〕RAVE値の低いMOR作動薬はモルヒネ-MOR複合体の陥入を誘発することによってモルヒネの鎮痛作用を増強した。〔審査結果〕RAVE値の異なるMOR作動薬を比較することによって系統的なデータが得られ、仮説が見事に実証されている。また、ペプチドゆえに実用価値の乏しいDAMGOに替えて、フェンタニルを用いてDAMGOに匹敵するモルヒネ増強効果を得たことは臨床的価値が高い。