

氏名	真鍋 星
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6033号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Possible biased analgesic of hydromorphone through the G protein-over $\beta$ -arrestin-mediated pathway: cAMP, CellKey™, and receptor internalization analyses (ヒドロモルフォン $\beta$ アレスチン依存的経路に対するGタンパク質依存的経路の優位性に関する検討 -cAMP, CellKey™, 受容体内在化アッセイを通して-)
論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 千堂年昭 准教授 宮脇卓也

### 学位論文内容の要旨

現在、モルヒネ(MRP)、フェンタニル(FEN)、オキシコドン(OXY)が鎮痛薬として広く用いられている。加えて近年、本邦でヒドロモルフォン(HDM)が承認された。これらはいずれも $\mu$ オピオイド受容体(MOR)選択的作動薬であるが、鎮痛作用および有害事象の性質は薬剤ごとに異なっている。最近の研究により、受容体活性化以降のGタンパク質依存的経路は鎮痛作用に、一方 $\beta$ アレスチン依存的経路は有害事象に関与していることが示唆された。

今回私は、MOR発現細胞を用いて各オピオイドによるGタンパク質および $\beta$ アレスチン依存的経路をcAMP、CellKey™および受容体内在化アッセイにより評価した。

Gタンパク質依存的経路を評価するcAMP、CellKey™アッセイから得られたEC<sub>50</sub>は、FEN $\leq$ HDM<MRP $\leq$ OXYであった。一方、有害事象に関する受容体内在化アッセイでは、FENのみがフルアゴニスト活性を示した。

以上より、HDMはGタンパク質依存的経路を優位に活性化する薬剤であることが示された。

### 論文審査結果の要旨

モルヒネ(MRP)、フェンタニル(FEN)、オキシコドン(OXY)は現在麻薬性鎮痛薬として臨床で広く用いられている。近年本邦で承認されたヒドロモルフォン(HDM)も $\mu$ オピオイド受容体(MOR)選択的作動薬であるが、鎮痛作用および有害事象の性質は各薬剤ごとに異なっている可能性がある。最近の研究では、MOR受容体活性化以降のGタンパク質依存的経路は鎮痛作用に、 $\beta$ アレスチン依存的経路は有害事象に関与していることが示唆されている。本研究では、ヒトMOR受容体発現HEK293細胞を用いて、各 $\mu$ オピオイドアゴニストのGタンパク質依存的なcAMP抑制系と $\beta$ アレスチン依存的受容体内在化活性が比較評価された。その結果、Gタンパク質依存的経路のEC<sub>50</sub>は、FEN $\leq$ HDM<MRP $\leq$ OXYであった。一方、受容体内在化活性ではFENのみが有意の活性を示した。以上の結果より、新規承認薬のHDMは、Gタンパク質経路を優位に活性化する薬剤である可能性が示唆された。本研究はHDMの薬理学的特徴に関し、重要な知見を得た価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。