

氏名	溝渕 有助
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 6683 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 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	Ketamine Improves Desensitization of μ -Opioid Receptors Induced by Repeated Treatment with Fentanyl but not with Morphine (ケタミンはフェンタニルの反復投与による μ -オピオイド受容体の脱感作を改善するが、モルヒネの反復投与による脱感作は改善しない)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 細野祥之 教授 有吉範高

学位論文内容の要旨

オピオイドの耐性は臨床上の問題となる。ケタミンによるオピオイド耐性の軽減は臨床試験で報告されており、そのメカニズムに μ オピオイド受容体 (MOR) 脱感作の改善が関与している可能性がある。我々は、MOR 発現ヒト胎児腎細胞 293 を使用し、フェンタニルおよびモルヒネの反復投与による MOR 活性および細胞内シグナルの変化を CellKey™、cADDIS cyclic adenosine monophosphate、PathHunter® β -arrestin recruitment assay で測定し、これらの変化に対するケタミンの効果を検討した。オピオイドの反復投与により、2 回目の MOR 反応は抑制された。オピオイドの再投与前にケタミンを投与すると、フェンタニルでは脱感作の改善と β -アレスチン動員の増強を認めたが、モルヒネでは認められなかった。フェンタニルに対するケタミンの効果は、G タンパク質共役型受容体キナーゼ (GRK) の阻害により抑制された。ケタミンは GRK を介した経路を調節することで、MOR に対する β -アレスチンの構造を変化させ、フェンタニル耐性を低下させる可能性がある。

論文審査結果の要旨

臨床上の問題となるオピオイドの耐性はケタミンにより軽減されるが、 μ オピオイド受容体 (MOR) 脱感作の改善が関与している可能性がある。

本研究では、MOR 発現ヒト胎児腎細胞においてフェンタニルおよびモルヒネの反復投与による MOR 活性の抑制 (脱感作)、細胞内 cAMP 減少、 β -アレスチン動員およびこれらに対するケタミンの効果を検討した。ケタミン前投与により、フェンタニルによる脱感作、細胞内 cAMP 減少は改善され、 β -アレスチン動員は増強されたが、モルヒネによるそれらには変化は認められなかった。フェンタニルに対するケタミンの効果は、G タンパク質共役型受容体キナーゼ (GRK) の阻害により抑制された。ケタミンは GRK を介した経路を調節することで、フェンタニル耐性を低下させる可能性が示された。

委員からは、ケタミン投与時期の設定理由、オピオイド使用量を減じる効果についての質問があった。また、神経細胞株を用いる方がよい、ケタミンの実臨床での使用は難しいとのコメントおよび図番号等の修正の要求があった。

本研究は、ケタミンによるオピオイド耐性とくにフェンタニル耐性に対する軽減効果のメカニズムの一端を示すものとして、臨床的に意義深く価値のある業績である。

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。