

2018  
Aug  
特別号



# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 医療用麻薬の痛み止め効果を高める方法を発見

### 研究成果のポイント

(1) 医療用麻薬は最も強い痛み止め効果を持ち、痛み治療では最後の頼みの綱と考えられます。しかし、医療用麻薬は、使い続けることで身体に慣れが生じ、効果が減弱する「耐性」と言われる現象が起こることが知られます。

(2) 今回、医療用麻薬の鎮痛効果を長く続かせる、すなわち耐性現象を起こしにくくする方法を発見しました。

(3) 医療用麻薬の耐性が獲得される際には、バズプレッシンというホルモンの1種が働いていることを発見しました。バズプレッシンの受け皿として働くV1b 受容体の働きを抑える薬が、痛み止めの効果をより強く、また、より長く継続させることを発見しました。本研究成果は、ネイチャージャーナルNature Neuroscience誌に掲載されました。

### Q1. 研究成果の要約を教えてください

自治医科大学の輿水崇鏡教授（分子薬理学部門）、福岡大学薬学部の本多健治講師、高野行夫教授らを中心とした研究チームは、強力な痛み止め効果を持つ医療用麻薬のモルヒネについて、鎮痛効果がより強く、長く続くことを可能にする方法を発見しました。医療用麻薬を使い続けるうちに効果が弱まってしまう耐性現象がなぜ起こるのか、正確には分かっていませんでした。耐性現象が起こって痛み止めの効果が減弱した場合、再度同じ痛み止めの効果を得るためには、使用する鎮痛麻薬の量を増やす必要があります。しかし、薬の使用量を増やした場合、呼吸運動を抑制するなど副作用が現れ易く、ときには重大な危険を伴います。

研究チームは、バズプレッシンホルモンの脳内の受け皿の1つとして働くV1b 受容体の働きを止めた実験動物を作成し解析した結果、医療用麻薬であるモルヒネの効果が強くなることを発見しました。さらに、V1b 受容体の働きを薬で止めることによっても、医療用麻薬の効果が強くなることも見出しました。この成果により、医療用麻薬とV1b 受容体の働きを抑制する薬を同時に用いることにより、医療用麻薬の効き目を増加させて、長く保つ治療が可能になると分かりました。

### Q2. 研究の特徴は？

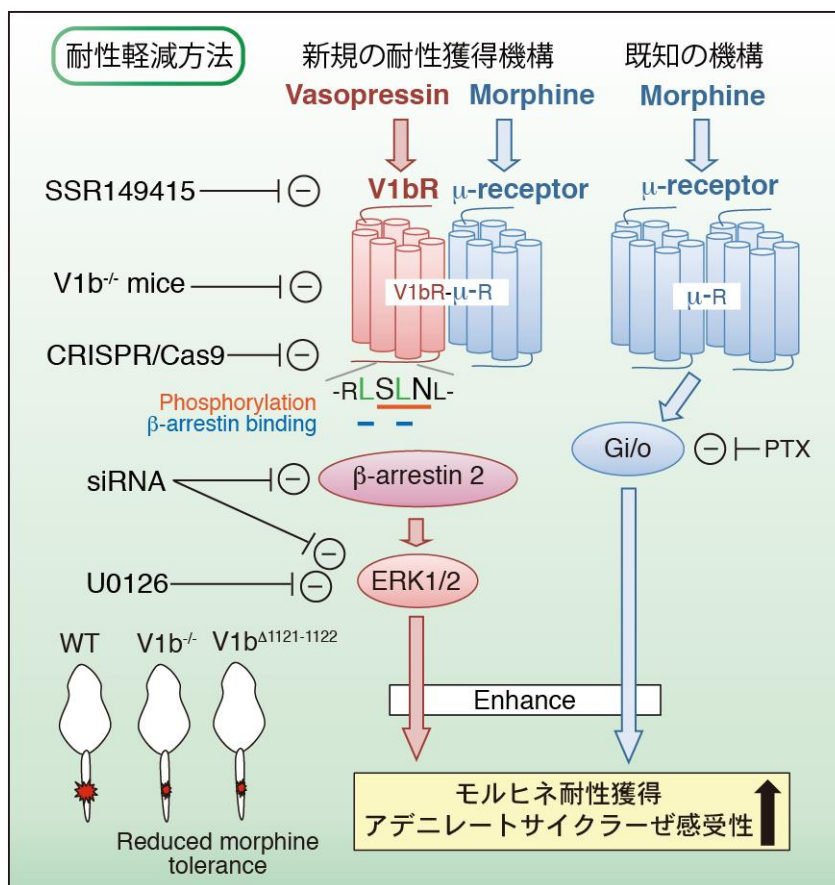
医薬品の30%以上は、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）ファミリーに作用します。この受容体ファミリーに属するV1bバズプレッシン受容体が働かない実験動物では、医療用麻薬の代表であるモルヒネの効果が増し、長く効くことを発見しました。また、脳内にV1b 受容体の働きを阻止する薬を投与する実験を行ったところ、予想通りモルヒネの鎮痛効果が増強することが分かりました。下垂体後葉ホルモンバズプレッシンは抗利尿ホルモンとして有名ですが、この効果は腎臓の

V2タイプバゾプレッシン受容体を介して発揮されます。V2受容体についてこれまでに多くの研究成果が得られている一方で、V1b受容体については不明な点が多く残っていました。V1b受容体は、下垂体前葉や膵β細胞、中枢神経に存在し、下垂体ホルモンの分泌、インスリン分泌や社会行動に関与することが知られていました。

本研究により、延髄のV1b受容体の働きを弱める薬が開発できた場合、これまでよりも効果的で安全な痛みの治療が可能になると考えられます。

### 参考文献

Complex formation between the vasopressin 1b receptor,  $\beta$ -arrestin-2, and the  $\mu$ -opioid receptor underlies morphine tolerance. Nat Neurosci. 2018 Jun;21(6):820-833. doi: 10.1038/s41593-018-0144-y. Epub 2018 Apr 30.



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ