

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	森 英明	
学位論文名	Long-Term Exposure to Morphine Induces Cross-Tolerance to Acute Antinociceptive Effect of Remifentanyl on Somatic and Visceral Stimuli in Rats		
学位論文審査委員	主査	和田 孝一郎	
	副査	佐倉 伸一	
	副査	矢野 貴久	



論文審査の結果の要旨

オピオイドは強力な鎮痛作用を有し癌患者などに対して幅広く用いられているが、長期使用による耐性および交叉耐性の形成が生じる問題がある。モルヒネを長期服用した患者では交叉耐性により周術期に使用するレミフェンタニルの鎮痛作用が低下することが臨床研究で示されている。しかしながらそれらは主として体性痛に対する作用である抗侵害受容作用に関するものが殆どであり、内臓痛に対する内臓性抗侵害受容作用に対して交叉耐性形成が生じるかどうかについては不明である。そこで申請者は、モルヒネの抗侵害受容作用に対して耐性を形成したラットを作成し、レミフェンタニルへの交叉耐性の有無について、体性侵害受容刺激と内臓性侵害受容刺激への作用を比較することにより検討した。その結果、モルヒネ耐性を形成したラットでは交叉耐性によってレミフェンタニルの抗侵害受容作用は著しく減弱したが、内臓性抗侵害受容作用の減弱については抗侵害受容作用の減弱よりも小さかった。これらの結果はモルヒネ耐性を形成した状態では、レミフェンタニルに対する部分的な交叉耐性がおこることにより内臓性抗侵害受容作用の減弱がおこることを初めて基礎的研究により明らかにしたものである。今後は臨床においてオピオイドを長期服用する患者の増加が予測されることから、その手術の際に用いる他のオピオイドへの交叉耐性の知見はより重要となることが考えられる。ゆえに本研究は、体性痛および内臓痛に対するオピオイド交叉耐性に関する重要な知見をもたらすものであり、基礎研究からのブリッジングスタディであることから新規性・独自性を有する価値のある研究といえる。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者はモルヒネ耐性を形成したラットを用いて交叉耐性によるレミフェンタニルの内臓痛に対する鎮痛作用を検討したところ、内臓痛抑制効果の減弱が確認された。これらの知見はオピオイドの交叉耐性が内臓性抗侵害受容作用にも認められることを初めて示したものであり、医学的に重要な知見である。関連知識も豊富であり質疑応答も的確であることから、学位授与に値すると判断した。

(主査： 和田孝一郎)

申請者は、モルヒネの抗侵害受容作用に対して耐性を形成したラットを作成し、交叉耐性によってレミフェンタニルの抗侵害受容作用が体性・内臓性の両方で著しく減少することを示した。増加傾向にあるオピオイド長期服用患者が術中麻酔でレミフェンタニルを投与される可能性があり、本研究結果の価値は高いと考える。公開審査時の質疑応答も適切で、学位授与に値すると判定した。

(副査： 佐倉 伸一)

申請者は、レミフェンタニルとモルヒネの交叉耐性に着目し、ラットモデルを作成した。モルヒネ耐性ラットではレミフェンタニルの交叉耐性が生じ、その耐性は内臓痛より体性痛で強いことを明らかにした。優れた研究成果であり学位授与に値すると判断した。

(副査： 矢野 貴久)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。