

オピオイド鎮痛薬による μ 受容体を介した耐性形成機構

鍋島 俊隆

名城大学比較認知科学研究所・大学院 薬学研究科 薬品作用学教室/
NPO 医薬品適正使用推進機構

要 旨

臨床でのオピオイド鎮痛薬の増量は病態の進行に伴う場合も多いが、耐性を生じることによることも考えられる。オピオイド μ 受容体を介する耐性の形成は各オピオイドにより異なり、受容体の内在化に関与する G protein-coupled receptor kinase (GRK) を介する経路および、protein kinase C (PKC) を介する受容体を内在化させることなく脱感作する経路が提唱されている。オピオイド μ 受容体とリン酸化蛋白質を中心に、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの耐性形成機序の違いについて概説する。(ペインクリニック 31: 903-912, 2010)

キーワード: オピオイド鎮痛薬, 耐性形成, オピオイド μ 受容体

はじめに

痛みは、生体に対する危険や異常を伴う不快な感覚として認知および学習・記憶させることで、あらゆる危険から回避させる重要な感覚である。一方で、生体は、痛みの刺激が生じると、内因性オピオイドシステムに代表される痛みの苦痛をやわらげる機能も合わせ持っている。痛みを除くことは、臨床において原疾患の治療とともに必要な治療である。WHO 三段階徐痛ラダーでは、がん性疼痛において、第1ステップでは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を推

奨し、第2ステップでは、NSAIDsのみでは痛みが緩和できない場合に弱オピオイド鎮痛薬との併用を推奨し、弱オピオイド鎮痛薬では痛みが緩和できない場合に第3ステップでは、強オピオイド鎮痛薬と NSAIDs と併用することを推奨している¹⁾。また、各段階に関わらず、鎮痛薬に加え鎮痛補助薬を使用することを検討することも推奨している。なお、この三段階に分かれたステップは痛みの強さに応じてどのステップから開始してもよいとされている¹⁾。このように、がん性疼痛の緩和においては、病態の進行などにより痛みが増悪した場合に強オピオイド鎮痛薬が使用されている。

現在、本邦で用いられている強オピオイド鎮痛薬は、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの3種類である(図1)。またこれらの強オピオイド鎮痛薬は、痛みが増悪した場合や副作用の発現により投与量の増量や減量のほか、3薬間でローテーションが行われている²⁾。臨床におけるオピオイド鎮痛薬の増量は病態の進行に伴う痛みの増強および耐性に起因していると

〈Review〉

Mechanisms of tolerance development via μ opioid receptor by opioid analgesics

Toshitaka Nabeshima

Comparative Cognitive Science Institutes & Department of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Meijo University/
Japanese Drug Organization of Appropriate Use and Research

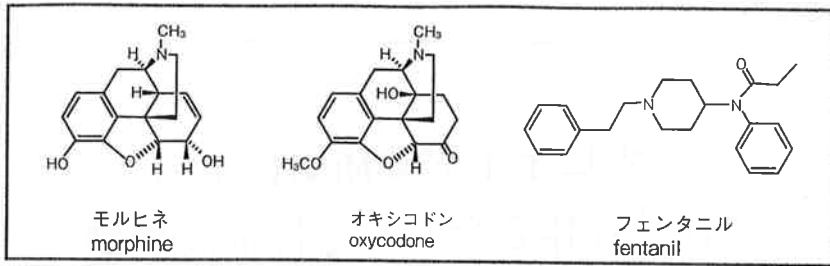


図1 オピオイド鎮痛薬の構造式

表1 各種オピオイド鎮痛薬の作用特性

オピオイド鎮痛薬	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
鎮痛効果の比活性 ¹⁰⁾	1	3~5	80~100
μ_1 受容体親和性 (Ki 値) ¹⁰⁾	0.26~4.3 nM	25.4 nM	0.007~0.22 nM
受容体の内在化 ¹⁸⁾	±	±	++
耐性の形成 ^{5, 25, 37)}	PKC 経路優位	PKC 経路優位?	GRK 経路優位
オピオイド μ 受容体の エンドサイトーシス (EC ₅₀ 値) ¹⁸⁾	>1 mM	>1 mM	10~80 μ M
RAVE 値 ¹⁸⁾	9.8	5	1.54
オピオイド鎮痛薬持続投与による 動物実験での耐性形成強度 ^{26, 33, 34, 39)}	+++	+++	+

されている^{3, 4)}。

オピオイド鎮痛薬は、 μ 受容体に作用して鎮痛効果を発揮する。オピオイド鎮痛薬の耐性の形成と制御に関しては、これまでに数多くの研究が行われている。オピオイド μ 受容体を刺激した後には反応する G protein-coupled receptor kinase (GRK), protein kinase C (PKC), extracellular signal regulated kinase (ERK), cyclic AMP (cAMP) などのセカンドメッセンジャーを介した情報伝達経路が耐性形成に関与しているといわれている⁴⁻⁸⁾。一方、各オピオイド鎮痛薬は化学構造が異なり(図1)、また μ 受容体を介したリン酸化やcAMPの情報伝達経路についてもそれぞれ異なっている(表1)^{4, 5)}。このため、各種オピオイド鎮痛薬の耐性形成の機序も異なる可能性が示唆されている⁵⁾。オピオイド μ 受容体を介する耐性の形成について、①GRKによって受容体のリン酸化や内在化が起こることで耐性が生じる経路、および、②PKCによって受容体が内在化することなく脱感作することで耐性が生じる経路が提

唱されている⁵⁾。またこれらの機序に、ERKによるリン酸化やcAMPなどの情報伝達経路が関与していることも報告されている⁵⁾。オピオイド鎮痛薬の耐性形成機序は、現状では必ずしも十分解明されているとはいえないが、本稿では、オピオイド μ 受容体とリン酸化蛋白質を中心に、主に強オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの耐性形成機序の違いと相互作用について概説する。

1. オピオイド受容体を介した耐性形成の機序

オピオイド μ 受容体は7回膜貫通型構造を有するG蛋白質共役型受容体(G protein coupled receptors: GPCR)である^{9, 10)}。オピオイド鎮痛薬は1次知覚神経終末の μ 受容体に作用して痛覚伝達物質の遊離を抑制したり、脊髄後角ニューロンの後シナプスを抑制することにより上位中枢への痛覚伝達を遮断する。また中枢においては、中脳中道周囲灰白質、視床下部、

延髄縫線核などに存在する μ 受容体に作用して下行性抑制系の活動を亢進して痛覚情報伝達を抑制する⁹⁻¹¹⁾。細胞レベルにおいては、オピオイド鎮痛薬は μ 受容体に作用してG蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼの活性を抑制し、電位依存性 Ca^{2+} チャネルの開口の抑制および内向き整流性の K^+ チャネルの開口を促進し強力な神経興奮抑制作用を発現する^{9,11)}。

オピオイド鎮痛薬の薬理作用に基づいて、 μ 受容体には2種類のサブタイプが存在している^{9,11)}。 μ_1 受容体は、鎮痛に関連する脊髄より上位の脳領域において発現が高く¹⁰⁾、オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用は主として μ_1 受容体を介した作用であると考えられている^{10,11)}。オピオイド μ 受容体は他のGPCRと同様にアゴニストによる刺激を受けると脱感作、ダウンレギュレーション、内在化などの反応が起こる^{5,6,12,13)}。すなわち、オピオイド受容体は細胞外からの刺激によってG蛋白質が活性化し細胞内に情報を伝達するが、このGPCRを介する情報伝達は細胞内の種々の蛋白質によって調節されている^{5,12,14)}。オピオイド μ 受容体を介する耐性の形成について、①GRKにより受容体のリン酸化や内在化が起こることで耐性が生じる経路、および、②PKCにより受容体が内在化することなく脱感作することで耐性が生じる経路が提唱されている^{5,6)}。また、耐性の形成にcAMPやERKも関与している^{4,7,8)}。

1) フェンタニルに対する耐性の形成：

GRKによるオピオイド受容体のエンドサイトーシス

細胞膜上の受容体数は、リガンドが結合し受容体がリン酸化されると、その発現量の変化や内在化などが起こることで調節されている。オピオイド μ 受容体がリン酸化されると内在化され、細胞膜上の受容体の数が減少し、脱感作が起こり、耐性が形成されるとされている^{12,13)}。

GRKは受容体をリン酸化するセリン/スレオニンキナーゼのファミリーであり、7種類のサブタイプが同定されている。この中でGRK2とGRK3がオピオイド受容体の内在化に関与

していると考えられている⁸⁾。受容体がGRKによりリン酸化され不活性化されると、 β -アレクチンやダイナミンなどの細胞内活性調節蛋白質の調節を受け、骨格蛋白質のクラスリンにより被包され細胞膜内へ移行し、受容体の内在化が生じる(図2)¹⁴⁾。また、内在化した受容体は一部分解するが、大部分は細胞膜上に受容体を回復して再利用される¹⁴⁾。このようなオピオイド μ 受容体のエンドサイトーシスの制御と輸送がオピオイド鎮痛薬の耐性と依存性の形成に重要な役割を担っていると推察されている¹²⁻¹⁴⁾。

また、フェンタニルと同様に、オピオイド μ 受容体を内在化させるオピオイド μ 受容体作動薬として、エトルフィンとDAMGOが挙げられる^{5,15,16)}。

一方、オピオイド μ 受容体のGRKによるリン酸化による不活性化が耐性形成の主な機序であり、細胞膜上の受容体数の減少は耐性形成に相関しないことを示した報告¹⁷⁾もあり、さらに詳細な検討が必要である¹³⁾。

2) モルヒネに対する耐性の形成：PKCを介するオピオイド受容体の機能変化

モルヒネによる脱感作は、受容体が内在化を起こさない状態でも生じることから、モルヒネによる耐性の形成はオピオイド受容体とG蛋白質の脱共役などの機序により形成されと考えられている^{5,6,18)}。Baileyら^{6,19)}は、モルヒネによるオピオイド μ 受容体の脱感作が神経細胞のPKC活性を上昇させた場合に起こることを示し、この脱感作がPKCの阻害薬で抑制されることをラット青斑核の成熟神経細胞で示している。PKCによりGPCRがリン酸化されると受容体が脱感作することから、モルヒネによるオピオイド μ 受容体の脱感作はPKCを介して起こり、耐性が形成されと考えられている^{5,6)}。また、PKCによるオピオイド μ 受容体の脱感作については、直接、PKCが受容体をリン酸化して脱感作する仮説と、PKCが受容体と共役するG蛋白質の α ユニットをリン酸化することで不活性化し脱感作する仮説が存在す

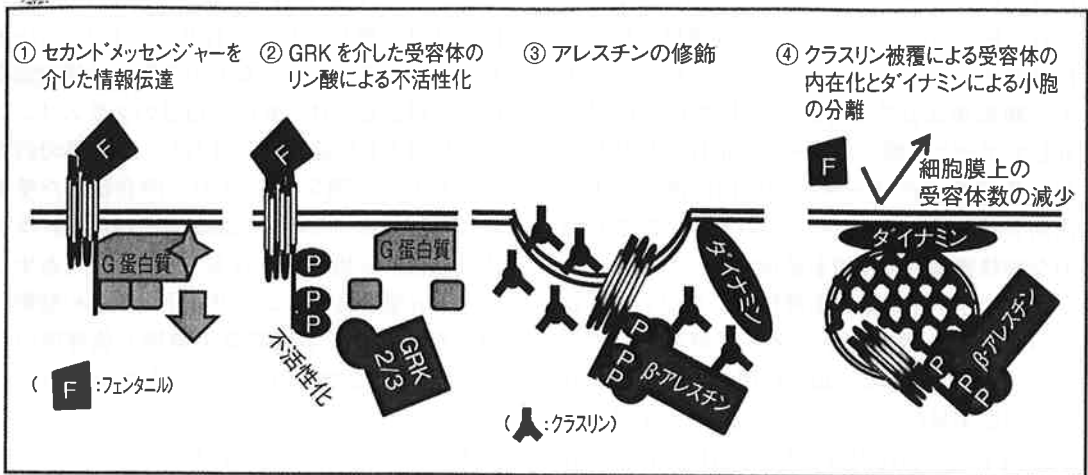


図2 フェンタニルに対する耐性の形成：GRKによるオピオイド受容体のエンドサイトーシス（模式図）
①セカンドメッセンジャーを介した情報伝達。フェンタニルがオピオイドμ受容体に結合し、G蛋白質が受容体に共役する。シグナルカスケードが活性化する。②オピオイドμ受容体のシグナルカスケードの下流にGRKが存在し、オピオイドμ受容体をリン酸化する。オピオイドμ受容体はリン酸化によりG蛋白質を脱共役し、不活性化する。③リン酸化したオピオイドμ受容体にアレスチンが結合する。また、骨格蛋白質のクラスリンがアレスチンを足場にクラスリン被覆小胞を形成し始め、GTP分解酵素のダイナミンがくびれ部分に集合する。④クラスリン被覆小胞が細胞内に陥入しはじめ、小胞と細胞膜とのくびれにダイナミンが集合し、分離に関与する

るが詳細は明らかではない^{5,20)}(図3)。PKCには少なくとも10種類のアイソフォームが知られており、モルヒネの耐性形成に関わるものとしてPKCα, PKCγ, PKCεが示されている²⁰⁻²³⁾。これらPKCのアイソフォームは他の受容体を同時に脱感作することも知られていることから、相互耐性に関与していると考えられている^{20,21)}。

また、Johnsonら^{6,24)}の報告により、モルヒネとDAMGOでは脱感作の機序が異なっていることが示されている。この報告では、モルヒネによる脱感作はPKCの阻害によって減弱するが、DAMGOによる脱感作はPKCの阻害では減弱しない。またここで、DAMGOによる脱感作はドミナントネガティブを用いたGRK2活性の抑制で減弱することが合せて示されている^{6,24)}。さらに、Chuら²⁰⁾は、培養細胞においてDAMGOがモルヒネとは異なり、PKCを活性化させないことを示している。これらの結果から、モルヒネによる耐性形成にはDAMGOとは異なり、PKCが深く関与していると考えられている。

これまでに、フェンタニルとモルヒネの耐性形成の機序が異なっていることが示されているが²⁵⁾、オキシコドンを用いたシグナルカスケードに関する研究は少なく、オキシコドンの耐性形成機序については詳細は不明である。しかしながら、オキシコドンとエトルフィンを用いて耐性形成を検討したところ、エトルフィンと異なり、オキシコドンでは内在化に関与する蛋白質のダイナミンの変化がみられないという報告²⁶⁾や構造式がモルヒネと類似していることから、耐性形成の機序についてはモルヒネに類似している可能性が高いと推察できる。

3) オピオイド鎮痛薬の耐性の形成： cAMPの関与

オピオイド受容体作動薬に対する依存/耐性の発現に、cAMPの情報伝達経路が中心的な役割を担っていると考えられている^{4,27,28)}。われわれもまた、cAMPレベルの変動がモルヒネの耐性形成に密接に関与していることをマウスを用いて示している²⁷⁾。オピオイド鎮痛薬は、短期間の投与ではアデニル酸シクラーゼの活性

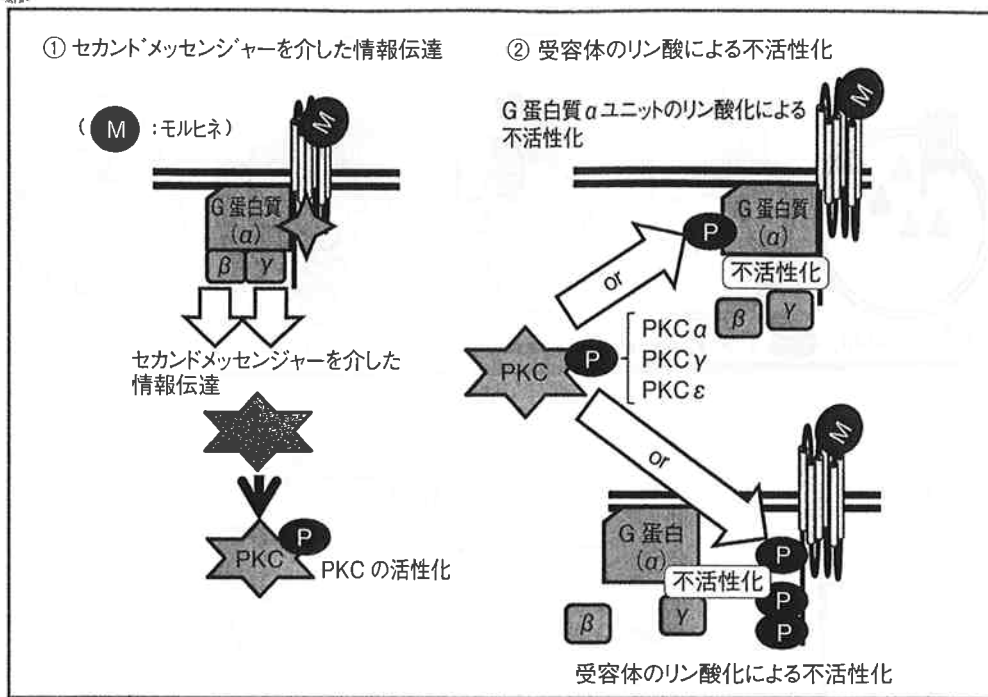


図3 モルヒネに対する耐性の形成：PKC を介するオピオイド受容体の機能変化（模式図）
 ①セカンドメッセンジャーを介した情報伝達. モルヒネがオピオイドμ受容体に結合し、G蛋白質が受容体に共役する. シグナルカスケードが活性化する. オピオイドμ受容体シグナルカスケードの下流にPKCが存在し、オピオイドμ受容体をリン酸化する. ②オピオイドμ受容体は、共役するG蛋白質のPKCによるリン酸化またはオピオイドμ受容体のPKCによるリン酸化によるG蛋白質の脱共役により不活性化する. PKCのうち、PKCα、PKCγ、PKCεがオピオイドμ受容体の脱感作に関与している

を抑制するが、長期間の投与ではアデニル酸シクラーゼを活性化することが知られている⁴⁾. 細胞内のcAMPレベルが上昇すると、protein kinase A (PKA) や転写因子であるcAMP response element-binding protein (CREB) の活性化を引き起こす. 活性化したPKAは、アゴニストが結合したGPCRもアゴニストが結合していないGPCRのいずれもリン酸化する. その結果、アゴニストが結合しG蛋白質と共役しているGPCRでは、G蛋白質を脱共役をさせ、またアゴニストが結合していないGPCRではG蛋白質との共役を阻止することで脱感作が成立するとされている⁵⁾(図4). また、PKAによる耐性機構にアレスチンが関与することを示唆する報告もあるが、詳細については不明である⁵⁾.

このように、オピオイド鎮痛薬の長期間投与によるアデニル酸シクラーゼの活性化が耐性の機序を担っていると考えられている⁴⁾. この考えを基に、RAVE (relative activity versus the ability of a ligand to induce endocytosis) 仮説が提唱されている^{4,29-32)}. オピオイド鎮痛薬にGPCRが短期間曝されると、アデニル酸シクラーゼの活性が抑制されるが、長期間曝されるとアデニル酸シクラーゼが活性化されて耐性を発現する. しかし、受容体の内在化を積極的に起こすオピオイド鎮痛薬では、受容体が長時間細胞膜上でオピオイド鎮痛薬に暴露され続けることが回避されるので耐性が形成されにくい、という仮説に基づいている. すなわち、RAVE仮説は受容体が内在化することで、細胞膜上にはリフレッシュした状態の受容体が次々に現れ

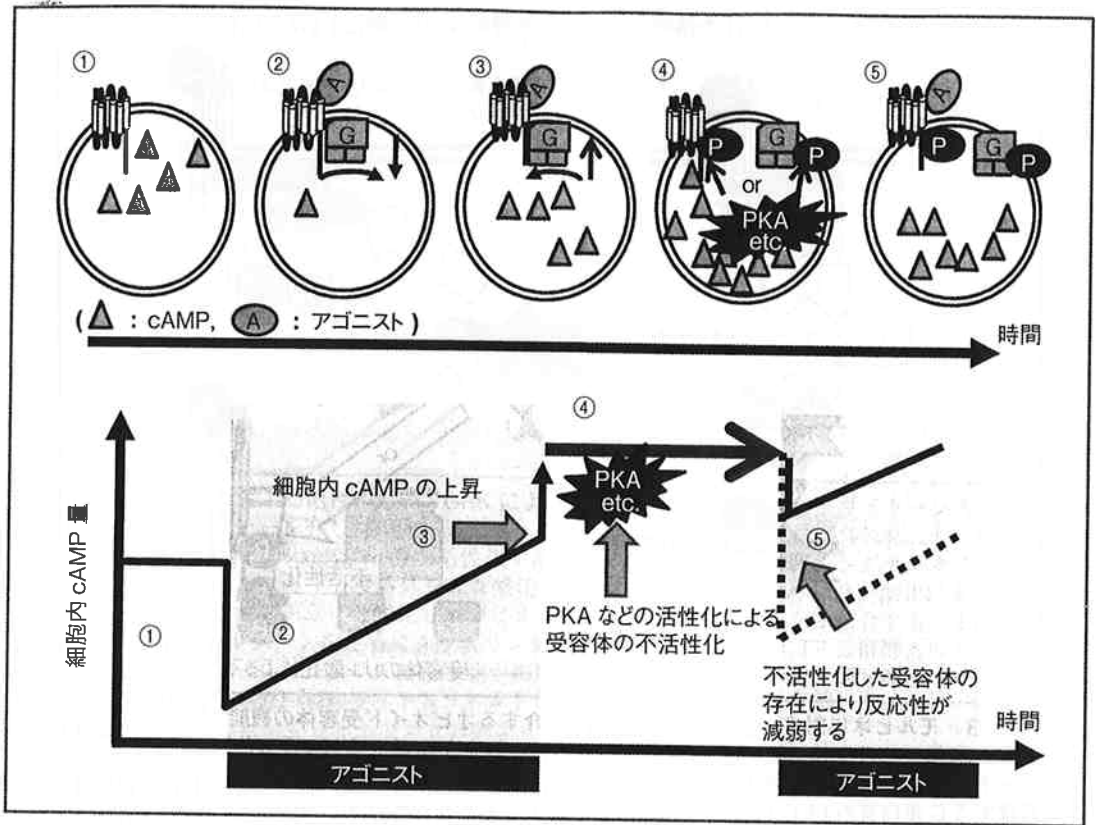


図4 オピオイド鎮痛薬の耐性の形成：cAMPの関与（模式図）

① 定常状態の細胞。② オピオイド μ 受容体にアゴニストが結合し、G蛋白質（Gi）が共役する。これにより細胞内のcAMP量が減少する。③ 長時間アゴニストがオピオイド μ 受容体を刺激し続けた結果として、細胞内のcAMP量が増加することが知られている。④ 細胞内のcAMP量が増加することでPKAなどがリン酸化され、オピオイド μ 受容体が不活性化される。⑤ 受容体の不活性化により、再度、オピオイド μ 受容体にアゴニストが結合しても反応が減弱する

ることにより、cAMPの活性化による耐性形成を回避するという仮説である^{4,29}。RAVE仮説での比較単位となるRAVE値は、DAMGOでの値を基準として薬理活性と受容体の内在化率の比として表され、この値が大きいオピオイド受容体作動薬ほど耐性を生じやすいとされている²⁹（図5）。このRAVE値を算出する際に用いられている受容体の活性として、オピオイド鎮痛薬によるアデニル酸シクラーゼ活性の最大抑制率などが用いられる^{4,18,29}。フェンタニルに比べて、モルヒネ^{32,33}やオキシコドン³⁴の方が、動物実験レベルにおいては耐性を形成しやすく、RAVE値が低いことから、RAVE仮説は支持できる（表1）。しかしながら、

RAVE仮説については未だ不明な点は多い。

4) オピオイド鎮痛薬の耐性の形成：ERKの関与

リン酸化によりERKは活性化され、細胞質内および細胞核の蛋白質をリン酸化することで細胞の表現型を変化させ、中枢においては学習、記憶、依存、耐性などの広く神経細胞の可塑性に関わっている⁷。われわれも、ニューロステロイドの一種が、モルヒネによるERKのリン酸化を抑制することによって耐性が形成されにくくなることを示している²⁸。

Zhengら³⁵は、オピオイド μ 受容体を介したERKの活性化がエトルフィン・フェンタニル

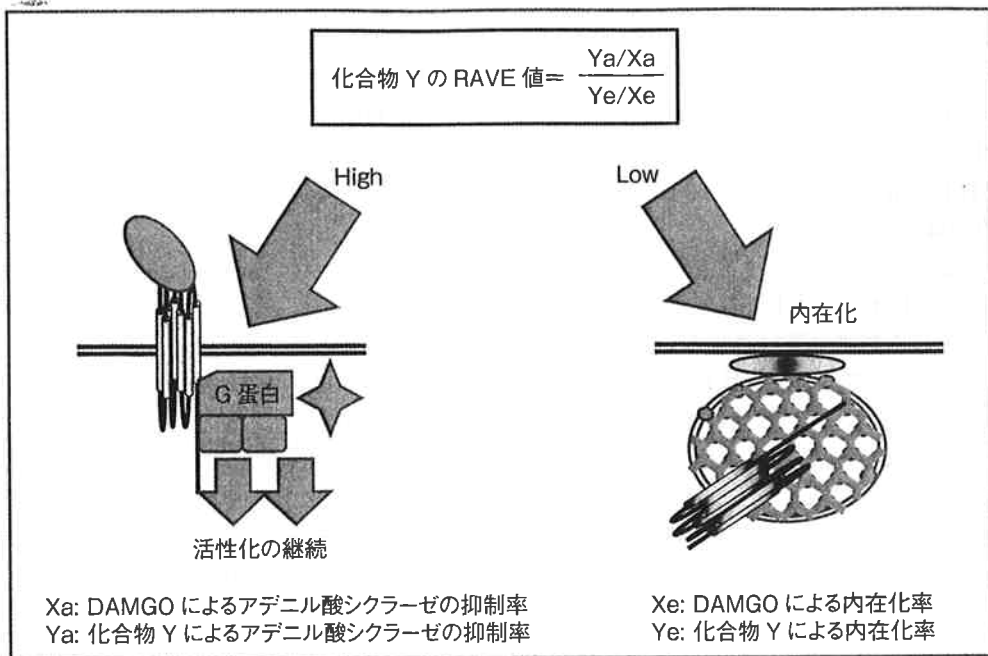


図5 RAVE 仮説

化合物 Y の RAVE 値は、(化合物 Y によるアデニル酸シクラーゼの抑制率/DAMGO によるアデニル酸シクラーゼの抑制率)を(化合物 Y による内在化率/DAMGO による内在化率)で除した数値で表される (DAMGO の RAVE 値は 1 となる)。この値が大きいくほど、受容体は細胞表面で活性化し続けるため、耐性が生じやすいとされる

とモルヒネで違うことを報告している³⁵⁾。エトルフィン・フェンタニルによるオピオイド μ 受容体を介した ERK の活性化には、GRK とアレステンが関与し、一方、モルヒネは、PKC の活性化を介して ERK を活性化することを報告している。この報告では、モルヒネにより PKC を介して活性化された ERK は、核内に移動せず、細胞質内に留まって CREB を活性化する。一方、エトルフィンおよびフェンタニルは β アレステンを介して ERK を活性化し、リン酸化された ERK は核内に移動して、Elk-1 活性の上昇と GRK2 および β アレステン 2 の転写をする³⁵⁾。

各種培養細胞を用いた検討により、フェンタニルによる ERK のリン酸化の有無は細胞種により異なるという報告がある³⁶⁾。オキシコドンの 9 日間投与により、ラットの海馬と側坐核では ERK と CREB のリン酸化レベルが上昇するが、前頭前皮質では変化が見られない³⁷⁾。また、

前述の報告とは逆に、モルヒネによる ERK のリン酸化が長期投与で減弱することや、ERK の阻害薬によりモルヒネの耐性形成が強化されるという報告もある^{7,38)}。これらのことから、オピオイド鎮痛薬による ERK のリン酸化には、細胞内の複数の因子が関与していると考えられる。リン酸化された ERK の細胞内における局在とその後の遺伝子転写に対する活性は、オピオイド鎮痛薬の種類、脳部位、細胞により異なっている可能性が考えられる。

2. 各種オピオイド鎮痛薬の耐性形成に対する動物実験レベルでの検討

図 1 に示すように、モルヒネおよびオキシコドンはモルヒナン骨格を有する化合物であるが、フェンタニルはフェニルピペリジン骨格を有する合成オピオイド鎮痛薬である。フェンタニルは μ_1 受容体に対する親和性と選択性が極

めて高く、その鎮痛作用（鎮痛活性）はモルヒネの80~100倍に達するといわれている¹⁰⁾。

動物を用いて、これらオピオイド鎮痛薬を用いた耐性の検討が行われているが、持続投与により検討したものに関しては少ない。Yoburnら^{26,33,34,39)}は、モルヒネのペレットや浸透圧ミニポンプを用いて各種オピオイド鎮痛薬を持続投与して、各種オピオイド受容体作動薬の初回投与時における鎮痛効果に対するED₅₀値を基準値として耐性形成の強度を比較評価した。初回投与時でのED₅₀値の75倍の用量のモルヒネを7日間持続投与後、1日休薬し、8日目に改めてED₅₀値を算出した結果、7日間持続投与でED₅₀値が8倍程度上昇した³⁴⁾。すなわち、初回投与時のED₅₀値の75倍のモルヒネ高用量を7日間投与すると、初回投与時と同等の鎮痛効果を得るのに8倍高い濃度が必要な程度の耐性が形成された。オキシコドンでは、初回投与時でのED₅₀値の75倍の用量を連続投与すると8日目で8倍程度上昇し、150倍の用量では25倍程度上昇した^{26,34)}。フェンタニルでは、初回投与時でのED₅₀値の75倍程度の用量を連続投与すると約3倍の上昇に留まり、225倍の用量でも6倍程度であった^{34,39)}。この実験系では、フェンタニルが最も耐性が生じにくいことが示されている。この報告では、鎮痛活性と耐性強度の間には逆の相関関係があると考察されているが、これら薬物間の違いは耐性形成の機序の違いによる可能性も考えられる^{34,39)}。

3. オピオイド鎮痛薬間の耐性の形成に関する相互作用

オピオイド鎮痛薬、内因性のオピオイドペプチドなど、各種オピオイド受容体作動薬はいずれも耐性を生じるが、その発現機序は作動薬によりそれぞれ異なっている⁵⁾。したがって、これらのオピオイド受容体作動薬間での相互作用は複雑である。神経障害性疼痛のモデルマウスにフェンタニルを1日1回15日間皮下注射すると耐性が形成される。しかし、内因性のオピオイドペプチドであるβエンドルフィン欠損マウ

スでは耐性が形成されないので、βエンドルフィンが相互作用していると考えられる³⁹⁾。この耐性発現の機序として、βエンドルフィン共存によるμ受容体のリン酸化の亢進や細胞内輸送の阻害による細胞膜上の受容体数の減少が示唆されている^{39,40)}。

痛み刺激によって遊離される内因性のオピオイドペプチドとフェンタニルとの相互作用を防ぐためには、単剤のオピオイド鎮痛薬により持続的でしっかりと安定した疼痛コントロールをすることが重要であることを示唆している³⁹⁾。

逆に、DAMGOのようなRAVE値の低いオピオイド鎮痛薬を併用するとモルヒネのRAVE値が下がることから、オピオイド鎮痛薬の併用が耐性の形成を回避させる可能性を示唆した報告もある³²⁾。各種オピオイド鎮痛薬の相互作用による耐性形成に関しては不明な点が多く、それぞれの結果がそれぞれの特定な条件下における重要な側面を捉えているといえるが、一つの結果をもとに臨床に普遍的に応用することは避けるべきである。一方、オピオイドμ受容体とNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体との間にクロストークが存在し⁴¹⁾、NMDA受容体の活性化がオピオイド鎮痛薬の耐性に関与していることも報告されている⁴²⁾。オピオイド鎮痛薬の耐性形成の機序は、ここに挙げた以外の機序を含め複数の機序が存在し、それらが複雑に制御され相互に影響を与えていると考えられる。

まとめ

オピオイド鎮痛薬はオピオイドμ受容体を介して鎮痛効果を発揮する。短期間におけるオピオイド鎮痛薬の増量は、それまでのオピオイド鎮痛薬の用量が不十分であるか病態の進行に伴う場合が多いと考えられるが、耐性によることも考えられる³⁾。μ受容体を介した耐性形成の機序や耐性形成の強度はそれぞれ異なっており、複雑で多岐にわたっている。また、培養系や動物実験での耐性に関する研究結果をそのまま臨床に応用させるには現状では不十分ではあ

るが、オピオイド鎮痛薬が耐性を形成することは明らかであるので、各薬物で耐性機構に違いがあることを理解した上で、臨床での適切な使用を心がけるべきである。

文献

- 1) World Health Organization: Cancer Pain Relief, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1996. (世界保健機構・編: 武田文和・訳: がんの痛みからの解放, 第2版. 東京, 金原出版, 1997)
- 2) 稲垣聡美, 加藤勝義, 丸山昌広, 他: がん患者が訴える痛みの表現に基づく痛みの評価(第2報) - 愛知県病院薬剤師会疼痛質問表(APQ)を用いた鎮痛薬・鎮痛補助薬選択方法の検討. 医療薬学 32 : 788-804, 2006
- 3) Sloan PA, Moulin DE, Hays H: A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. J Pain Symptom Manage 16 : 102-111, 1998
- 4) Finn AK, Whistler JL: Endocytosis of the mu opioid receptor reduces tolerance and a cellular hallmark of opiate withdrawal. Neuron 32 : 829-839, 2001
- 5) Kelly E, Bailey CP, Henderson D: Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. Br J Pharmacol 153 : S379-388, 2008
- 6) Bailey CP, Smith FL, Kelly E, et al: How important is protein kinase C in μ -opioid receptor desensitization and morphine tolerance? Trends Pharmacol Sci 27 : 558-565, 2006
- 7) Macey TA, Bobeck EN, Hegarty DM, et al: Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation counteracts morphine tolerance in the periaqueductal gray of the rat. J Pharmacol Exp Ther 331 : 412-418, 2009
- 8) Dang VC, Napier IA, Christie MJ: Two distinct mechanisms mediate acute mu-opioid receptor desensitization in native neurons. J Neurosci 29 : 3322-3327, 2009
- 9) Satoh M, Minami M: Molecular pharmacology of the opioid receptors. Pharmacol Ther 68 : 343-364, 1995
- 10) 鍋島俊隆: フェンタニルの鎮痛作用と鎮静作用の分離. ペインクリニック 29 : 1407-1413, 2008
- 11) 鍋島俊隆: オピオイド受容体のサブタイプとその特性. 緩和医療学 11 : 149-154, 2009
- 12) Sirohi S, Dighe SV, Walker EA, et al: The analgesic efficacy of fentanyl: relationship to tolerance and mu-opioid receptor regulation. Pharmacol Biochem Behav 91 : 115-120, 2008
- 13) Koch T, H?llt V: Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. Pharmacol Ther 117 : 199-206, 2008
- 14) von Zastrow M, Svingos A, Haberstock-Debic H, et al: Regulated endocytosis of opioid receptors: Cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. Curr Opi Neurobiol 13 : 348-353, 2003
- 15) Keith DE, Murray SR, Zaki PA, et al: Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. J Biol Chem 271 : 19021-19024, 1996
- 16) Zhang J, Ferguson SS, Barak LS, et al: Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of mu-opioid receptor responsiveness. Proc Natl Acad Sci U S A 95 : 7157-7162, 1998
- 17) Yoburn BC, Billings B, Duttaroy A: Opioid receptor regulation in mice. J Pharmacol Exp Ther 265 : 314-320, 1993
- 18) Koch T, Widera A, Bartzsch K, et al: Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. Mol Pharmacol 67 : 280-287, 2005
- 19) Bailey CP, Kelly E, Henderson G, et al: Protein kinase C activation enhances morphine-induced rapid desensitization of mu-opioid receptors in mature rat locus ceruleus neurons. Mol Pharmacol 66 : 1592-1598, 2004
- 20) Chu J, Zheng H, Zhang Y, et al: Agonist-dependent mu-opioid receptor signaling can lead to heterologous desensitization. Cell Signal 22 : 684-696, 2010
- 21) Smith FL, Gabra BH, Smith PA, et al: Determination of the role of conventional, novel and atypical PKC isoforms in the expression of morphine tolerance in mice. Pain 127 : 129-139, 2007
- 22) Hua XY, Moore A, Malkmus S, et al: Inhibition of spinal protein kinase Calpha expression by an antisense oligonucleotide attenuates morphine infusion-induced tolerance. Neuroscience 113 : 99-107, 2002
- 23) Zeitz KP, Malmberg AB, Gilbert H, et al: Reduced development of tolerance to the analgesic effects of morphine and clonidine in PKC γ mutant mice. Pain 94 : 245-253, 2001
- 24) Johnson EA, Oldfield S, Braksator E, et al: Agonist-selective mechanisms of mu-opioid receptor desensitization in human embryonic kidney 293 cells. Mol Pharmacol 70 : 676-685, 2006
- 25) Terman GW, Jin W, Cheong YP, et al: G-protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. Br J Pharmacol 141 : 55-64, 2004
- 26) Pawar M, Kumar P, Sunkaraneni S, et al: Opi-

- oid agonist efficacy predicts the magnitude of tolerance and the regulation of mu-opioid receptors and dynamin-2. *Eur J Pharmacol* 563 : 92-101, 2007
- 27) Itoh A, Shiotani T, Nakayama S, et al: Attenuation of the development of morphine dependence/ tolerance by nefiracetam: Involvement of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate system. *Behav Brain Res* 115 : 65-74, 2000
 - 28) Ren X, Noda Y, Mamiya T, et al: A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, prevents the development of morphine dependence and tolerance via *c-fos* expression linked to the extracellular signal-regulated protein kinase. *Behav Brain Res* 152 : 243-250, 2004
 - 29) Whistler JL, Chuang HH, Chu P, et al: Functional dissociation of μ opioid receptor signaling and endocytosis: Implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron* 23 : 737-746, 1999
 - 30) Roth BL, Willins DL: What's all the RAVE about receptor internalization? *Neuron* 23 : 629-631, 1999
 - 31) Alvarez V, Arttamangkul S, Williams JT: A RAVE about opioid withdrawal. *Neuron* 32 : 761-763, 2001
 - 32) Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, et al: Enhancement of morphine analgesic effect with induction of mu-opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology* 105 : 574-580, 2006
 - 33) Duttaroy A, Yoburn BC: The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology* 82 : 1226-1236, 1995
 - 34) Dighe SV, Madia PA, Sirohi S, et al: Continuous morphine produces more tolerance than intermittent or acute treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 92 : 537-542, 2009
 - 35) Zheng H, Loh HH, Law PY: β -Arrestin-dependent μ -opioid receptor-activated extracellular signal-regulated kinase (ERKs) translocate to nucleus in contrast to G protein-dependent ERK activation. *Mol Pharmacol* 73 : 178-190, 2008
 - 36) Moulédous L, Diaz MF, Gustein HB.: Modulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity by acute and chronic opioid treatment in neuronal and glial cell lines. *J Neurochem* 90 : 1371-1377, 2004
 - 37) Liu YL, Yan LD, Zhou PL: Levo-tetrahydropalmatine attenuates oxycodone-induced conditioned place preference in rats. *Eur J Pharmacol* 602 : 321-327, 2009
 - 38) Muller DL, Unterwald EM: *In vivo* regulation of extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) and protein kinase B (Akt) phosphorylation by acute and chronic morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 310 : 774-782, 2004
 - 39) 今井哲司, 成田 年, 尾関あゆみ, 他: 慢性疼痛下における morphine, fentanyl および oxycodone 誘発鎮痛耐性およびその分子機構の相違. *日本神経精神薬理学雑誌* 28 : 169-176, 2008
 - 40) Petraschka M, Li S, Gilbert TL, et al: The absence of endogenous β -endorphin selectively blocks phosphorylation and desensitization of mu opioid receptors following partial sciatic nerve ligation. *Neuroscience* 146 : 1795-1807, 2007
 - 41) Inoue M, Mishina M, Ueda H: Locus-specific rescue of GluR epsilon1 NMDA receptors in mutant mice identifies the brain regions important for morphine tolerance and dependence. *J Neurosci* 23 : 6529-6536, 2003
 - 42) Wong CS, Hsu MM, Chou YY, et al: Morphine tolerance increases ^3H MK-801 binding affinity and constitutive neuronal nitric oxide synthase expression in rat spinal cord. *Br J Anaesth* 85 : 587-591, 2000

※

※

※