

学位授与番号：甲 960 号

氏 名：木下 淳

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 26 年 2 月 26 日

学位論文名：

有痛性糖尿病神経障害ラットにおけるノルアドレナリン制御障害－duloxetine
の鎮痛標的としての可能性

主論文名：

Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic
neuropathy as a target of duloxetine
analgesia.

（有痛性糖尿病神経障害ラットにおけるノルアドレナリン制御障害－
duloxetine の鎮痛標的としての可能性）

学位審査委員長：景山 茂教授

学位審査委員：糸山俊彦教授、上園晶一教授

論文要旨

(2部提出)

木下 淳	指導教授名 宇都宮 一典
<p>Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia (有痛性糖尿病神経障害ラットにおけるノルアドレナリン制御障害 - duloxetine の鎮痛標的としての可能性)</p> <p>Molecular Pain. 2013; 9: 59. (IF 3.8)</p> <p>有痛性糖尿病神経障害 (painful diabetic neuropathy, PDN) は、高頻度で認められる糖尿病合併症の一つで、神経障害性慢性疼痛の一種である。身体的および精神的な苦痛により生活の質を低下させるためその治療法開発は急務であるが、慢性疼痛形成の分子メカニズムは未解明である。セロトニン (5-HT)・ノルアドレナリン (NA) 再取り込み阻害薬である duloxetine (DLX) は、抗うつ薬として広く用いられているが、近年、PDN の第一選択薬としても欧米ガイドラインで推奨されており、本邦でも PDN 治療薬として保険適用となった。しかしその作用機序および作用点は未同定である。選択的 5-HT 再取り込み阻害薬が PDN 患者において有意な鎮痛効果を示さない成績が報告されていることから、DLX の鎮痛効果に NA 制御障害の改善が関与しているとの仮説を立て、PDN モデル動物を用いて疼痛行動と分子発現を評価することにより検証した。</p> <p>ストレプトゾトシン (streptozotocin, STZ) で誘発した 1 型糖尿病モデルラット (以下 PDN ラット) が示す熱性疼痛潜時および機械的疼痛閾値の有意な減少に対し、DLX は有意な鎮痛効果を示した。この DLX の鎮痛効果は、N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4; 青斑核由来下行性 NA 系を選択的に破壊する神経毒) 前処置によってほぼ完全に消失したことから、同効果が無傷の下行性 NA 線維の存在に依存している事実が確認された。非 PDN ラットにおける DSP-4 処置が有意かつ著明な痛覚過敏を生じたのに対し、PDN ラットでは、有意な影響を及ぼさなかったことから PDN ラットにおける下行性 NA 疼痛制御系機能の破綻が示唆された。PDN ラットでは、腰髄後角のドパミンβ水酸化酵素および NA トランスポーター陽性線維の密度、ならびに、腰髄 NA 含有量が有意に増加しており、NA の合成および再取り込み亢進による細胞外 NA 濃度の低下が示唆された。以上の結果から、PDN における痛覚過敏の増悪には、脊髄後角での細胞外 NA 濃度制御障害が関与し、NA 再取り込み阻害によるその改善によって DLX が鎮痛効果を発揮する可能性が示された。</p>	

論文審査の結果の要旨

木下 淳氏の学位申請論文は「有痛性糖尿病神経障害ラットにおけるノルアドレナリン制御障害—duloxetine の鎮痛標的としての可能性」と題し、IF3.8 の *Molecular Pain* 誌. 2013 年、9 巻に掲載された論文「Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia」に基づくもので、宇都宮一典教授及び加藤總夫教授の指導による。

有痛性糖尿病神経障害 (painful diabetic neuropathy, PDN) は、高頻度に認められる糖尿病合併症で神経障害性慢性疼痛の一種であるが、慢性疼痛形成の分子メカニズムは未だ明らかではない。臨床的には、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 SNRI である duloxetine は、抗うつ薬としてのみならず、近年、有痛性糖尿病神経障害治療薬としても効能が認められている。一方、SNRI と同様に広く用いられている抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI は有痛性糖尿病神経障害患者において有意な鎮痛効果を示さない成績が報告されていることから、duloxetine の鎮痛効果にノルアドレナリン制御障害の改善が関与しているとの仮説を立て、ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットを用いて疼痛行動と分子発現を評価することにより検証した。

DLX は、熱性疼痛潜時および機械的疼痛閾値の有意な減少に対し有意な鎮痛効果を示すこと、及び無傷の下行性 NA 線維の存在に依存していることが確認され、また、PDN ラットにおける下行性 NA 疼痛制御系機能の破綻が示唆され、NA の合成および再取り込み亢進による細胞外 NA 濃度の低下が示唆された。PDN ラットでは、腰髄後角のドパミンβ水酸化酵素および NA トランスポーター陽性線維の密度、ならびに、腰髄 NA 含有量が有意に増加しており、NA の合成および再取り込み亢進による細胞外 NA 濃度の低下が示唆された。

以上の結果から、PDN における痛覚過敏の増悪には、脊髄後角での細胞外 NA 濃度制御障害が関与し、NA 再取り込み阻害によるその改善によって DLX が鎮痛効果を発揮する可能性が示された。

学位審査委員会は平成 26 年 2 月 14 日、靱山俊彦・上園晶一両教授、及び加藤總夫教授ご出席のもとに公開で行われた。席上以下の質問があった。

- ・大うつ病を合併した有痛性糖尿病神経障害で duloxetine はうつ症状に奏効せず鎮痛効果を示したという文献報告に関して、なぜ duloxetine は有痛性糖尿病神経障害でうつ症状に効かなかったと考えられるか。

- ・ノルアドレナリントランスポーターの発現に及ぼすインスリンの影響に関する文献報告は、脳内のどこの部位を対象とした実験だったのか。
 - ・末梢神経障害を引き起こす疾患は多く存在するが、なぜ糖尿病による神経障害に着目したのか。
 - ・臨床の現場では、糖尿病が原因ではない神経障害性疼痛に三環系抗うつ薬は効くが、糖尿病が原因の疼痛には抗うつ薬が効きにくいと思うが、何故か。
 - ・STZ 処置および duloxetine 投与は腰髄セロトニン含有量に有意な影響を及ぼさなかったという本研究結果は、実験技術上の検出限界によるものか。
 - ・duloxetine による扁桃体活動の変化がその鎮痛効果の作用機序である可能性を示す知見はあるのか。
 - ・有痛性糖尿病神経障害ラットの疼痛閾値が低下しているという本研究結果について、ラットとヒトの有痛性糖尿病神経障害にはどのような類似点および相違点があるか。
 - ・ラットの有痛性糖尿病神経障害では C 線維が障害されているのか。ヒトではどうか。
- その他多くの質問がなされたが、これらの質問に木下氏は的確に回答した。

学位審査委員会は、榎山俊彦教授、上園晶一教授と慎重審議の結果、本論文は学位申請論文として十分価値あるものと判断した。