

# 論 文 内 容 要 旨

Long-term administration of fluvoxamine attenuates  
neuropathic pain and involvement of spinal serotonin  
receptors in diabetic model rats

(糖尿病モデルラットに対するフルボキサミンの長期投与は神経障害性疼痛を減弱させ、脊髄におけるセロトニン受容体の関与を変化させる)

Hiroshima Journal of Medical Sciences, in press.

主指導教員：河本 昌志教授

(統合健康科学部門 麻酔蘇生学)

副指導教員：濱田 宏准教授

(統合健康科学部門麻酔蘇生学)

副指導教員：谷川 攻一教授

(応用生命科学部門 救急医学)

加藤 貴大

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

〔論文内容要旨〕

SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) の 1 つであるフルボキサミンはうつ病の治療に広く使用されている。また、その鎮痛効果は糖尿病性神経障害性疼痛モデルにも有用と報告されているが、いずれもフルボキサミンの単回投与による検討に留まっている。フルボキサミンの抗侵害受容効果発現の主な活動部位は脊髄と考えられており、脊髄における 3 つのセロトニン (5-HT) 受容体の関与が示唆されている。神経障害性疼痛モデルにおける 5-HT 受容体の関与の報告もあるが、いずれも SSRIs を単回投与した際の検討である。

本研究では、streptozotocin (STZ : 75mg/kg) を腹腔内に単回投与することにより誘発した糖尿病性神経障害性疼痛ラット (糖尿病ラット) に対しフルボキサミンを長期的に投与することで、その抗アロディニア効果の推移を検討した。また、5-HT 受容体拮抗薬を髄腔内に投与することで、フルボキサミンを長期投与した際の脊髄における 5-HT 受容体の関与の変化を検討した。

機械性アロディニアはラットの後肢足底に von Frey フィラメントを押し付け、逃避反応を示すまでの閾値を測定することで評価した (von Frey test)。統計学的検討は two way ANOVA で行い、post hoc test には Bonferroni test を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。すべての値の表記は、 $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$  とした。

STZ 投与後 3 週の糖尿病ラットへのフルボキサミン (10、30、100mg/kg) の単回経口投与では、濃度依存性に抗アロディニア効果を認めた。その効果は、30mg/kg を投与した群では投与後 90 分より 150 分まで持続し、100mg/kg を投与した群では投与後 30 分より 240 分まで持続した。このことから、フルボキサミンの単回経口投与は他の投与方法と比較して、効果発現は遅いが長時間に亘って効果が持続すると考えた。

STZ 投与後 3 週よりフルボキサミン (10、30、100mg/kg) を連日経口投与した糖尿病ラットでは、濃度依存性に抗アロディニア効果を認めた。その効果は 30mg/kg 投与群では投与開始後 2 週 (STZ 投与後 5 週) 以降で、100mg/kg 投与群では投与開始後 1 週 (STZ 投与後 4 週) 以降で認められた。投与開始後 2 週以降は安定した抗アロディニア効果が持続した。糖尿病ラットに対しフルボキサミンを経口投与すると単回では一時的に抗アロディニア効果が認められるのに対し、連日では安定した抗アロディニア効果が継続する可能性が示された。

フルボキサミン (100mg/kg) を連日経口投与し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬である WAY-100635 をフルボキサミン投与後 1、3、5 週 (STZ 投与後 3、5、8 週) に髄腔内投与した糖尿病ラットでは、フルボキサミン投与後 1 週では有意な抗アロディニア効果の減弱を認めたが、投与後 3 週、5 週では有意な変化を認めなかった。糖尿病ラットにフルボキサミンを継続的に投与した場合、脊髄における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体は STZ 投与後比較的早い時期では侵害受容に関与している可能性があると考えた。

フルボキサミン (100mg/kg) を連日経口投与し、5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体拮抗薬である Ketanserin

と 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬である Ondansetron をフルボキサミン投与後 1、3、5 週 (STZ 投与後 3、5、8 週) に髄腔内投与した糖尿病ラットでは、Ketanserin、Ondansetron ともにフルボキサミン投与後 1、3 週では有意な抗アロディニア効果の減弱を認めたが、投与後 5 週では有意な変化を認めなかった。糖尿病ラットにフルボキサミンを継続的に投与した場合、STZ 投与後 5 週という時期までは、脊髄において 5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体と 5-HT<sub>3</sub> 受容体は侵害受容体に関与している可能性があると考えた。

WAY-100635、Ketanserin、Ondansetron をフルボキサミン投与後 5 週 (STZ 投与後 8 週) に髄腔内投与したが、抗アロディニア効果の抑制は認めなかった。糖尿病ラットにフルボキサミンを連日で経口投与した場合、長期間になると脊髄における 5-HT 受容体の関与は減弱する可能性が示唆された。しかし、薬剤投与後 5 週においてもフルボキサミンの抗アロディニア効果は認められるため、その効果は脊髄における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体・5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体・5-HT<sub>3</sub> 受容体以外の受容体や神経伝達物質等が関与している可能性が考えられた。

結論として、糖尿病ラットに対するフルボキサミンの連日経口投与は、安定した抗アロディニア効果を持続することが示された。さらに、糖尿病ラットへのフルボキサミン連日経口投与により、脊髄における 5-HT 受容体 (5-HT<sub>1A</sub> 受容体・5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体・5-HT<sub>3</sub> 受容体) の関与は経時的に変化する可能性が示唆された。