

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	加藤 貴大
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
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)			
論文審査担当者			
主 査	教授 酒 井 規 雄	Ⓔ	
審査委員	教授 浅 野 知 一 郎		
審査委員	教授 山 脇 成 人		
〔論文審査の要旨〕			
<p>SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) の1つである Fluvoxamine 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にも有用とされているが、いずれも Fluvoxamine の単回投与による検討である。Fluvoxamine 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。すでにあ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は、いずれもSSRIsを単回投与した検討にとどまっている。</p> <p>本研究では、streptozotocin (STZ : 75mg/kg) を腹腔内に単回投与することで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Fluvoxamineを長期間投与することで、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、Fluvoxamineを長期間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、<math>P &lt; 0.05</math>を有意とした。</p>			

STZ 投与後 3 週の糖尿病ラットへの Fluvoxamine (10、30、100mg/kg) の単回経口投与では、抗アロディニア効果が、30mg/kg を投与した群 (n=5) では投与後 90 分より 150 分まで持続し、100mg/kg を投与した群 (n=5) では投与後 30 分より 240 分まで持続した。このことから、Fluvoxamine 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 Fluvoxamine (10、30、100mg/kg) を連日経口投与した糖尿病ラットでは、抗アロディニア効果は 30mg/kg 投与群 (n=6) では投与開始後 2 週以降で、100mg/kg 投与群 (n=6) では投与開始後 1 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 Fluvoxamine 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、長期間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。

Fluvoxamine (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 Fluvoxamine 投与後 1、3、5 週に髄腔内投与した糖尿病ラット (n=6) では、Fluvoxamine 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 Fluvoxamine を長期間投与した場合、脊髄における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体は STZ 投与後早期では侵害受容に関与している可能性があると考えた。Fluvoxamine (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 Fluvoxamine 投与後 1、3、5 週に髄腔内投与した糖尿病ラット (各群 n=6) では、Ketanserin、Ondansetron のいずれも Fluvoxamine 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 Fluvoxamine を長期間投与した場合、脊髄における 5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体と 5-HT<sub>3</sub> 受容体は STZ 投与後 5 週までは侵害受容に関与している可能性があると考えた。WAY-100635、Ketanserin、Ondansetron を Fluvoxamine 投与後 5 週に髄腔内投与したが (各群 n=6)、抗アロディニア効果の減弱は認めなかった。糖尿病ラットに Fluvoxamine 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 Fluvoxamine 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に関与している可能性が示唆された。

これらより、糖尿病ラットに対して Fluvoxamine は、長期間投与で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 Fluvoxamine 長期間投与により、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> 受容体の関与は経時的に変化する可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は糖尿病性神経障害性疼痛の鎮痛機序の理解と治療に新たな可能性を開く研究である。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。