

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791451

研究課題名（和文）糖尿病性神経障害における下行性疼痛抑制系の脳内モノアミン動態の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the monoamine dynamics at the descending pain modulation system in the diabetic neuropathy model rat

研究代表者

舟尾 友晴（FUNAO TOMOHARU）

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：70433307

研究成果の概要（和文）：我々は糖尿病性神経障害ラットに対するモルヒネ、トラマドール、クロミプラミンの鎮痛効果と青斑核ノルアドレナリン濃度の関係について調べた。モルヒネ静注群では青斑核ノルアドレナリン上昇率と疼痛閾値に相関関係は認めなかったが、トラマドール・クロミプラミン静注群では著明な相関関係を示した。糖尿病性神経障害に対する鎮痛にノルアドレナリン下行性疼痛抑制系を賦活化するトラマドールやクロミプラミンの鎮痛効果と青斑核でのノルアドレナリン放出に著明な相関関係があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the correlation between NA release in the LC and efficacy of morphine, tramadol, and clomipramine in rats with diabetic mellitus (DM). In the morphine group, NA release in the LC was not significantly correlated with the pain threshold. In contrast, in the tramadol and clomipramine groups, NA release in the LC was significantly correlated with the pain threshold. The correlation coefficient was higher in the clomipramine group than in the tramadol group. Our results suggest that the descending noradrenergic pathway can play an important role in analgesia for DM neuropathy and that there is a significant correlation between NA release in the LC and the efficacy of tramadol and clomipramine.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：糖尿病性神経障害、下行性疼痛抑制系、脳内モノアミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病性神経障害は網膜症、腎症とともに糖尿病の三大合併症のひとつに挙げられる。初期の症状では両手指や両足趾のしびれのみであるが、進行すると両膝関節以下のしびれに電撃痛が伴うことがしばしばみられる。日常診療において最も難治性の神経障害性疼痛で、アロディニア（通常では痛みと感じない程度の刺激を痛みと認識する現象）や電撃痛を伴うことが特徴である。本疾患に対しては有効な治療法が未だに確立されておらず、鎮痛薬の内服や神経ブロック等種々の治療に対して抵抗性を示すことが多い。従って本疾患を有する患者は長期間の闘病生活を強いられる場合が多く、これは患者本人の精神的・経済的負担に留まらず、医療費の増大・生産性の低下等、国家レベルでも多大な損失を生ずる。それ故糖尿病性神経障害による疼痛の有効な治療法の確立は緊急を要する重要な課題である。

(2) 糖尿病性神経障害では末梢神経の不可逆的変化を伴うことが多く、末梢神経の異常興奮を抑制するだけでは疼痛の軽減は得られにくい。そのため中枢神経系における神経伝達物質に対する影響が鎮痛の鍵になるものとする。実際、糖尿病モデルラットにおいてもその視床下部ではノルアドレナリン、セロトニンの分泌が低下しているとの報告がある。青斑核は延髄巨大細胞網様体核や傍巨大細胞網様体核とともに下行性疼痛抑制系の中継点と想定されており、ノルアドレナリン起始核と考えられている。三環系抗うつ剤、選択的セロトニン取り込み阻害薬を投与した後に青斑核のノルアドレナリンを測定

することでこれらの薬剤が下行性疼痛抑制系の賦活化に与える影響を明らかにする。

2. 研究の目的

(1) 日本を含めた先進国では、糖尿病患者の数は増加の一途をたどり、自国の生産性の低下や医療費の増大といった深刻な問題となっている。糖尿病の合併症のひとつである神経障害は、進行すると下肢のしびれ・疼痛のために自立歩行が不能となり、車椅子生活を余儀なくされる場合も多い。現在、糖尿病性神経障害による下肢の疼痛は難治性であり、様々な鎮痛薬や神経ブロックに抵抗を示す。

(2) 本研究では、抗うつ薬や抗けいれん薬を投与した糖尿病性神経障害モデルの青斑核にマイクロダイアライシスを留置し、ノルアドレナリンを測定することで下行性疼痛抑制系の賦活化の重要性について検討する。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病性神経障害モデルの作成

体重180-230gのSD系雌性ラットにストレプトジシン60mg/kgを生理食塩水で希釈、1.5mMのクエン酸でpH4.5に調整したものを尾静脈から投与する。投与後、22°Cで12時間毎の昼夜サイクルで飼育し、食餌と水分は自由に与える。これにより血糖値は400mg/dlより高値を示すようになり、ストレプトジシン投与2週間後には約98%のマウスが糖尿病モデルラットとなる。機械刺激に対する痛覚過敏はストレプトジシン投与2週間後から2ヶ月にわたり、観察される。この疼痛の評価はvon Frey filamentを用いて行い、得られたスコアに基づいてアロディニアや痛覚過敏の診断を行

う。同週齢のラットをコントロール群として用いる。

(2) マイクロダイアライシス法による青斑核ノルアドレナリン濃度測定

セボフルランによる全身麻酔下で動物を定位脳固定装置に固定し、bregmaの後方9.8mm・左外側1.0mmにバーホールを作成する。7.0mmの深さの青斑核にマイクロダイアライシスプローブ(Eicom, AU-1-7-01)を留置の後、覚醒させる。マイクロダイアライシス法に従って脳細胞外液中ノルアドレナリン濃度の測定を行い、糖尿病の有無から成る2群で比較・検討する。また糖尿病性神経障害に有効とされている三環系抗うつ薬のクロミプラミン、オピオイド μ 受容体アゴニストとセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するトラマドール、モルヒネを静脈内投与し、von Frey testでの痛覚過敏閾値と青斑核でのノルアドレナリン濃度に相関があるかと吟味する。

4. 研究成果

(1) ストレプトゾシンの尾静脈からの投与により1週間後には全例血糖値は400mg/dlを超え、2週間からvon Frey testによる痛覚閾値の低下を認めた。ストレプトゾシン投与4週間後には著明な痛覚過敏の状態を呈していた。

(2) 右内頸静脈に挿入したカテーテルよりモルヒネ、トラマドール、クロミプラミンの3剤を投与し、青斑核でのノルアドレナリン濃度とvon Frey testによる疼痛閾値を測定したが、いずれの薬剤でも疼痛閾値は上昇した。モルヒネを静注したラットでは疼痛閾値の上昇はみられるものの、青斑核でのノルアドレナリン濃度の上昇は認めなかった。また

拮抗薬であるナロキソン投与により疼痛閾値上昇の抑制が認められた。これに対しトラマドールを静注したラットでは疼痛閾値の上昇と青斑核でのノルアドレナリン濃度の上昇を認めた。ナロキソンによる μ 受容体拮抗作用により疼痛閾値上昇はやや抑制されるものの青斑核ノルアドレナリン濃度の上昇は抑制しなかった。クロミプラミンを投与されたラットでは疼痛閾値の上昇と青斑核ノルアドレナリン濃度の著明な上昇を認めた。またトラマドール・クロミプラミン投与群では疼痛閾値と青斑核ノルアドレナリン上昇率の相関関係を認めた。これらの研究結果からトラマドール・クロミプラミンはモルヒネと異なり、下行性疼痛抑制系において重要な役割を果す青斑核へ直接作用することで疼痛閾値を上昇させる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Koichi Suehiro, Tomoharu Funao, Yohei Fujimoto, Tokuhiro Yamada, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa. Relationship between noradrenaline release in the locus coeruleus and antiallodynic efficacy of analgesics in rats with painful diabetic neuropathy. Life Sciences 2013. Jun 21;92(23):1138-44. DOI:10.1016/j.lfs.2013.04.015

[学会発表] (計1件)

Koichi Suehiro, Tomoharu Funao, Katsuaki Tanaka, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa. Noradrenaline release in the locus coeruleus of streptozotocin-induced diabetic rats: a microdialysis study.

American society of anesthesiologists,
2012/10/13, Washington DC, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

舟尾 友晴 (FUNAO TOMOHARU)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号 : 70433307

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし