

## Chronopharmacological study for neuropathic pain hypersensitivity in type I and type II diabetic mice

赤嶺, 孝祐

<https://hdl.handle.net/2324/1806960>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（臨床薬学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	赤嶺 孝祐
論文名	Chronopharmacological study for neuropathic pain hypersensitivity in type I and type II diabetic mice (I型およびII型糖尿病モデルマウスを対象にした末梢神経障害痛に対する時間薬理学的研究)
論文調査委員	主査 九州大学大学院 薬学府 教授 大戸 茂弘 副査 九州大学大学院 薬学府 教授 小柳 悟 副査 九州大学大学院 薬学府 准教授 島添 隆雄 副査 九州大学大学院 薬学府 准教授 松永 直哉

### 論文審査の結果の要旨

糖尿病性末梢神経障害の主な原因は、高血糖状態に伴う神経細胞内でのポリオール経路亢進によるソルビトールの蓄積である。末梢神経細胞内のソルビトールの蓄積により  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 活性の低下が引き起こされ、神経の伝達に異常をきたすとされているが、その原因については未解明な部分が多い。また、ヒトにおける糖尿病性末梢神経障害痛が夜間に悪化することが報告されているが、その詳細な機序も明らかになっていない。糖尿病は、インスリンの分泌の有無などの病型により I 型と II 型に大別される。末梢神経障害痛はいずれの糖尿病患者においても認められるが、時間生物学的な観点からそれぞれの特徴を比較した検討はなされていない。本研究は、糖尿病性末梢神経障害痛に対する時間薬物療法の構築を目指し、I 型および II 型糖尿病モデルマウスを用いて、末梢神経障害痛に対するプレガバリンの鎮痛効果の投与時刻依存的な差異および末梢神経障害痛の重症度の日内変動の機序を明らかにすることを目的に検討された。

I 型糖尿病モデルマウスは、ICR 雄性マウスに膵臓の  $\beta$  細胞を特異的に破壊するストレプトゾトシンを腹腔内単回投与することにより作製された。また、II 型糖尿病モデルマウスとして、過食による肥満から糖尿病様症状を呈する BKS.Cg-*+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>/Jcl* (db/db) マウスが使用された。I 型糖尿病モデルマウスに対するプレガバリンの鎮痛効果は、明期前半投与時と比較して暗期前半投与時に有意に増強した。また、経口投与後の血中濃度も暗期前半投与時に有意に高値を示し、鎮痛効果との関連が認められた。プレガバリンの消化管における吸収は、SLC トランスポーターのひとつである organic cation transporter novel-1 (Octn1) が関与することが示唆された。また、Octn1 の発現には日周リズムが認められ、そのリズムによってプレガバリンの消化管吸収が時刻依存的に変化することが示唆された。一方、II 型糖尿病モデルマウスにおいてもプレガバリンを暗期前半に投与することで有意な鎮痛効果の増強が認められた。小腸 Octn1 の発現も I 型糖尿病モデルマウスと同様の日周リズムが認められ、暗期前半に経口投与したプレガバリンの吸収が亢進することが示唆された。

II 型糖尿病モデルマウスでは、末梢神経障害痛は明期後半から暗期前半にかけて有意に増強す

る日周リズムが認められた。一方、I型糖尿病モデルマウスでは、その重症度に日内変動は認められなかった。両モデルマウスにアルドース還元酵素阻害薬であるエパルレスタットを連日皮下投与したところ、いずれのモデルにおいても疼痛の発症は抑制された。このことから、これらのモデルマウスにおいても疼痛の発症に末梢神経細胞内へのソルビトールの蓄積が関与していることが示唆された。II型糖尿病モデルマウスにおける末梢神経細胞へのソルビトールの蓄積量は、明期前半と比較して、暗期前半において有意に高値を示した。また、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 活性も明期前半と比較して暗期前半において有意に低下した。一方、I型糖尿病モデルマウスにおいては、末梢神経細胞内でのソルビトール蓄積量および  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 活性に時刻間で有意な変動は認められなかった。

本研究により、I型およびII型糖尿病モデルマウスでは、末梢神経障害痛に対するプレガバリンの鎮痛効果に投与時刻依存的な差異が認められた。そのため適切な投与スケジュールを設定することで、より効果的な疼痛緩和が期待できることが示された。一方、糖尿病の発症原因により疼痛閾値の日周リズムに影響を及ぼすことが明らかになった。現在、血糖値のコントロールに関しては糖尿病の各病因を考慮してそれぞれに適した治療法が行われているが、糖尿病の末梢神経障害痛に対する時間薬物療法も、糖尿病の発症原因を考慮して構築する必要があることが明らかとなった。これらのことから、申請者は博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。