

論文題目

Studies on the analgesic effect of (+)-indeloxazine on neuropathic pain

((+)-Indeloxazine の神経障害性疼痛における鎮痛作用に関する研究)

氏名

村井信仁

論文の要約

神経障害性疼痛は神経損傷や神経の機能異常により誘発される疼痛で、自発痛（刺激がなくても生じる痛み）、アロディニア（通常痛くない刺激で生じる痛み）、痛覚過敏（通常痛い刺激で通常より強く感じる痛み）などの症状が特徴である。既存の鎮痛薬は有効性、有効率、副作用において満足ゆく治療効果が得られておらず、新しい鎮痛薬が求められている。

Indeloxazine は 1980 年代に脳代謝賦活による脳血管障害後遺症治療薬として日本で発売されていたセロトニン(5-HT)及びノルエピネフリン(NE)再取込阻害(SNRI)作用を有する中枢薬である。(+)Indeloxazine はラセミ体である indeloxazine と薬効面はほぼ同等で安全性面で優れる(+)-エナンチオマーである。SNRI は、5-HT 及び NE の神経伝達を促進し、中枢神経における下降性疼痛抑制系を賦活することにより、鎮痛作用を示す。SNRI 作用を有する duloxetine や amitriptyline は神経障害性疼痛治療薬として使用されている。

本研究では、(+)-indeloxazine の神経障害性疼痛における鎮痛作用及びその作用機序を、他の SNRI 作用を有する鎮痛薬と比較しながら検討し、(+)-indeloxazine の神経障害性疼痛の治療薬としての可能性を明らかにすることを目的とした。

1. (+)-Indeloxazine の神経障害性疼痛モデルにおける鎮痛作用及び作用機序

(+)-Indeloxazine は *in vitro* 機能評価系において 5-HT 及び NE の取込阻害作用を示した。Duloxetine と比較し、5-HT 取込は約 1/10、NE 取込は約 1/300 の阻害活性であった。一方で、(+)-indeloxazine はマイクロダイアリシス法で測定したラット脊髄の細胞外 5-HT 及び NE レベルを増加させた。そのレベルは duloxetine と比較し、5-HT は約 192%、NE は約 43% の増加であった。また(+)-indeloxazine はラット脊髄において 5-HT 及び NE の contents を増加させ、各代謝物である 5-HIAA 及び MHPG の contents を減少させた。Duloxetine は 5-HT 及び NE の contents を変化させず、各代謝物の contents を減少させるのみであった。以上の結果より、(+)-indeloxazine は、SNRI 作用だけでなく duloxetine と異なる特有の作用機序で脊髄の 5-HT 及び NE レベルを増加させ、下降性疼痛抑制系を賦活することが示唆された。

次に、ラットの坐骨神経損傷による神経障害性疼痛モデルにおける(+)-indeloxazine の鎮痛作用を duloxetine や amitriptyline と比較しながら検討した。(+)Indeloxazine、duloxetine、amitriptyline は自発痛様行動を有意に改善した。(+)Indeloxazine と duloxetine は機械性アロディニア (A-fiber 介在性の痛み) を有意に改善したが、amitriptyline は改善しなかった。(+)Indeloxazine と amitriptyline は熱性痛覚過敏 (C-fiber 介在性の痛み) を有意に改善したが、duloxetine は改善しなかった。以上の結果より、(+)-indeloxazine は神経障害性疼痛モデルにおいて幅広い鎮痛作用を示すことが示唆された。

2. (+)-Indeloxazine の脊髄腔内 prostaglandin 投与誘発脊髄過興奮モデルにおける鎮痛作用及び作用機序

マウス脊髄腔内 prostaglandin(PG)投与誘発脊髄過興奮モデルにおける(+)-indeloxazine の鎮痛作用を duloxetine や amitriptyline と比較しながら検討した。(+)Indeloxazine と duloxetine は PGE₂ 投与誘発アロディニア (A-fiber 介在性の痛み) を有意に改善したが、amitriptyline は改善しなかった。(+)Indeloxazine と amitriptyline は PGF_{2α} 誘発アロディニア (C-fiber 介在性の痛み) を有意に改善したが、duloxetine は改善しなかった。

次に、(+)-indeloxazine の SNRI 作用とは異なる鎮痛作用機序について検討した。(+)indeloxazine は 5-HT_{1A} 及び 5-HT₃ 受容体に対して親和性を有し、PGF_{2α} 誘発アロディニアに対する(+)-indeloxazine の鎮痛作用は脊髄腔内 5-HT_{1A} 受容体 antagonist ((S)-WAY100135) 及び 5-HT₃ 受容体 agonist (SR57227)投与により有意に阻害された。

以上の結果より、(+)-indeloxazine は、A-fiber 及び C-fiber 介在性の脊髄腔内 PG 投与誘発アロディニアに対して鎮痛作用を示し、その鎮痛作用には SNRI 作用だけでなく脊髄 5-HT_{1A} 受容体 agonist 及び 5-HT₃ 受容体 antagonist 作用の関与が示唆された。

3. (+)-Indeloxazine の糖尿病性神経障害モデルにおける鎮痛作用及び作用機序

ラット streptozotocin (STZ)投与誘発糖尿病性神経障害モデルにおける(+)-indeloxazine の鎮痛作用を duloxetine と比較しながら検討した。(+)Indeloxazine は STZ 誘発糖尿病ラットの機械性アロディニアに対して単回投与及び 4 週間反復投与により鎮痛作用を示した。またその作用は休薬 1 週間後まで持続した。Duloxetine は単回投与及び 4 週間反復投与により鎮痛作用を示したが、その作用は休薬 1 週間後には消失した。(+)Indeloxazine は反復投与により、STZ 誘発糖尿病ラットの脊髄後根神経節の insulin-like growth factor 1 (IGF1)及び脊髄の fibroblast growth factor 2 (FGF2)の発現減少を有意に回復した。また、(+)-indeloxazine の反復投与は、血糖値や体重に影響を与えないが、神経機能障害の指標である坐骨神経の神経伝導速度を休薬 1 週間後まで改善した。以上の結果より、(+)-indeloxazine は糖尿病性神経障害モデルにおいて休薬 1 週間後まで鎮痛作用を示し、その鎮痛作用には神経栄養因子回復に基づく神経機能障害改善の関与が示唆された。

以上より、(+)-indeloxazine は、脊髄 5-HT 及び NE 賦活作用、脊髄 5-HT_{1A} 受容体 agonist 及び 5-HT₃ 受容体 antagonist 作用、神経機能障害改善作用により鎮痛作用を有し、神経障害性疼痛の治療薬としてのポテンシャルを有すると考えられた。