

氏 名	天野 学		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博甲第3481号		
学位授与の日付	平成19年 9月30日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	糖尿病と気分感情障害の関連性に関する臨床薬学的ならびに行動薬理学的検討		
論文審査委員	教授 川崎 博己	教授 亀井 千晃	准教授 北村 佳久

学位論文内容の要旨

本研究では、糖尿病と気分感情障害併発の関連性を明らかにすることを目的として、臨床薬学的ならびに行動薬理学的検討を行った。まず、その関連要因を明らかにすることを目的に、済生会松山病院の糖尿病患者(n=505)を抽出し、睡眠導入薬、抗不安薬、抗うつ薬の併用に対して、患者背景(性別、年齢、HbA1c)、とその他の併用薬(インスリン製剤、経口糖尿病薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、糖尿病性神経障害治療薬、鎮痛薬、糖尿病性神経障害治療薬)を目的変数とした多重ロジスティック解析を行い、有意確率とオッズ比を算出した。解析の結果、睡眠導入薬の併用では年齢(オッズ比=24.06, 95% 信頼区間= 3.74 - 168.89, $p<0.001$)、抗不安薬の併用では女性(オッズ比=3.11, 95% 信頼区間= 1.49 - 6.80, $p<0.001$)ならびに糖尿病性神経障害治療薬の処方(オッズ比=36.26, 95% 信頼区間= 2.27 - 642.54, $p<0.005$)、および抗うつ薬の併用では鎮痛薬の処方(オッズ比=3.91, 95% 信頼区間= 1.02 - 14.58, $p<0.005$)との間に関連性があることが示めされた。次に、糖尿病モデル動物における一般行動の変化を明らかにする目的で、streptozotocin(STZ)投与により糖尿病ラットを用いて行動薬理学的検討を行った。一般行動活性の変化を open-field test、および絶望に対する効果を forced swim test を用いて検討したが、いずれの試験においても STZ(60mg/kg i.p.)投与 14 日後では対照ラットと比較して有意な変化はみられなかった。従って、高血糖のみではラットの一般行動に変化が起こらないことが示唆された。さらに、糖尿病が中枢 5-HT2A 受容体に及ぼす影響を明らかにする目的で、STZ 誘発糖尿病モデルに加え、ACTH(0.1mg/rat, s.c.)および dexamethasone(1mg/kg s.c.)による 14 日間反復投与誘発糖尿病モデルを使用し、行動薬理学的薬物反応試験により受容体の反応性を調べた。5-HT2A 受容体作動薬の DOI によって惹起される wet-dog shakes 反応を検討した結果、ACTH および dexamethasone 投与ラットでは顕著な反応の増大が認められたが、STZ 投与ラットでは有意な差はなかった。この結果より、高血糖より HPA 系の過活動が 5-HT2A 受容体の感受性亢進に関与していることが明らかになった。次に、ストレスがうつ病などの気分感情障害の主要な病因となっていることから、STZ 糖尿病ラットに身体的または精神的ストレスを負荷し、5-HT2A 受容体作動薬の DOI によって誘発される wet-dog shake 反応の反応性を調べた。ストレスの負荷には身体的および精神的ストレスを同時に負荷することができる communication box 法を用いた。STZ 投与 7 日目より 5 日間連日身体的または精神的ストレスを負荷した結果、糖尿病ラットでは身体的ストレス負荷は wet-dog shake 反応の感受性を有意に増大させたが、非糖尿病ラットや精神的ストレス負荷では DOI 誘発 wet-dog shake 反応に変化はみられなかった。以上の結果より、糖尿病ラットでは、精神的ストレス負荷では変化がなかったものの、身体的ストレス負荷では 5-HT2A 受容体の感受性が増大することが明らかとなった。長期間のストレス負荷は 5-HT2A 受容体数を増加させることが報告されていることから、高血糖がストレス負荷による 5-HT2A 受容体機能亢進に対して脆弱性を誘発している可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、糖尿病と気分感情障害併発の関連性を明らかにすることを目的として、臨床薬学的ならびに行動薬理学的検討を行った。まず、関連要因を明らかにするため、総合病院の糖尿病患者(n=505)を抽出し、睡眠導入薬、抗不安薬、抗うつ薬の併用に対して、患者背景と他の薬剤処方を目的変数とした多重ロジスティック解析を行った。解析の結果、睡眠導入薬では年齢、抗不安薬では女性ならびに糖尿病性神経障害治療薬の処方、および抗うつ薬では鎮痛薬の処方との間に関連性があることが示めされた。次に、糖尿病モデル動物における一般行動の変化を明らかにするため、streptozotocin(STZ)誘発糖尿病ラットを用いて行動薬理学的検討を行った。一般行動活性変化を open-field test、絶望に対する効果を forced swim test を用いて検討したが、いずれの試験においても STZ(60mg/kg i.p.)投与 14 日後では対照ラットと比較して有意な変化はなかった。さらに、糖尿病が中枢 5-HT_{2A} 受容体に及ぼす影響を明らかにするため、STZ 誘発糖尿病モデルに加え、ACTH(0.1mg/rat, s.c.) および dexamethasone(1mg/kg s.c.)による 14 日間反復投与誘発糖尿病モデルを使用し、行動薬理学的薬物反応試験により受容体の反応性を調べた。5-HT_{2A} 受容体作動薬 DOI により wet-dog shakes(WDS) 反応を検討した結果、ACTH および dexamethason 投与ラットでは反応の増大が認められたが、STZ 投与ラットでは有意な差はなかった。次に、ストレスがうつ病などの気分感情障害の主要な病因となっていることから、STZ 糖尿病ラットに身体的または精神的ストレスを負荷し、DOI 誘発 WDS 反応の反応性を調べた。Communication box 法により 5 日間身体的または精神的ストレスを負荷した結果、糖尿病ラットでは身体的ストレス負荷は WDS 反応の感受性を有意に増大させたが、非糖尿病ラットや精神的ストレス負荷では反応に変化はみられなかった。以上の結果より、長期間のストレス負荷が 5-HT_{2A} 受容体数を増加させることが知られていることから、高血糖はストレス負荷による 5-HT_{2A} 受容体機能亢進に対して脆弱性を誘発している可能性を示唆する研究で、糖尿病における気分感情障害を解明する有意義な論文であり、博士の学位に値すると判断した。