

論文内容要旨

SMTP-44D improves diabetic neuropathy symptoms in mice through its antioxidant and anti-inflammatory activities

(SMTP-44D は抗酸化作用および抗炎症作用を介して糖尿病神経障害モデルマウスに対する症状を改善する)

薬理学 篠内良介

糖尿病 3 大合併症の 1 つである糖尿病神経障害 (Diabetic neuropathy: DN) は、糖尿病患者の約 50%以上に生じるとされている。現在、DN に使用されている薬剤はエパルレスタットやプレガバリンなどであるが、これらは DN の進行を遅らせるだけであり、根本的な治療効果は期待できない。そのため、有効な薬物治療法の開発が強く求められている。近年、酸化ストレスおよび炎症反応が、DN の病態進展に関与していることが見い出され、これらが重要な治療標的になると注目されている。本研究では、抗酸化作用および抗炎症作用を有する真菌由来のトリプレニルフェノール化合物である *Stachybotrys microspore* triprenyl phenol (SMTP)-44D を用いて、DN モデルマウスにおける神経障害を改善する効果を示すか明らかにすることを目的とした。

10 週齢の C57BL/6J 雄性マウスに 200 mg/kg ストレプトゾトシン(STZ)を腹腔内投与し、7 日目の血糖値が 400 mg/dL 以上のマウスを糖尿病(DM)として検討に使用した。SMTP-44D (0.3、3、30 mg/kg) は、STZ 投与 8 から 28 日目まで、1 日 1 回腹腔内投与した。神経機能の評価は、STZ 投与前から STZ 投与後 28 日目までの 1 週間毎に von Frey test (機械的閾値の評価) および Hot plate test (熱的閾値の評価)、後足裏血流量を評価することにより行い、合わせて体重、血糖値を経時的に測定した。さらに、28 日目に坐骨神経血流量および坐骨神経伝導速度を測定し、摘出した坐骨神経を用いてマロンジアルデヒド(MDA)および TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 を各々測定して、酸化ストレスおよび炎症反応に対する影響を評価した。また、坐骨神経の変性を評価するために、シュワン細胞の G 比およびミエリンの厚さを測定した。

DM マウスは、対照となる非糖尿病マウスと比較して、血糖値および MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、G 比において有意な上昇を、体重および機械的・熱的閾値、後足裏・坐骨神経血流量、坐骨神経伝導速度、ミエリンの厚さにおいて有意な低下を示した。従って本研究で使用した DM マウ

スが、DN モデルとして有用であることが確認された。この DN モデルマウスに SMTP-44D を投与すると、体重および血糖値に影響は認められなかったが、機械的・熱的閾値および後足裏・坐骨神経血流量、坐骨神経伝導速度を用量依存的に改善した。さらに、MDA および $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-6、G 比、ミエリンの厚さを有意に改善した。これらの結果より SMTP-44D は、抗酸化作用および抗炎症作用を介して、神経機能を改善することが見い出され、DN 治療薬として有用な候補物質となることが示された。