

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01042

研究課題名 せん妄モデル動物における幻覚・妄想状態の根本的治療薬開発に向けた研究

研究代表者

江角 悟 (Esumi, Satoru)

岡山大学・大学病院・薬剤主任

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：本研究では術後せん妄における幻覚妄想状態の評価モデル作成を目的として、リポポリサッカライド（LPS）誘発全身炎症およびせん妄リスク薬であるジアゼパムがマウスのプレパルスインヒビション（PPI）に与える影響を評価した。その結果、低用量のLPSおよびジアゼパムはPPIを傷害し、一方で各薬物の単独投与時に認められたPPIの障害作用は、併用投与時に消失することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、実験モデルにおいてせん妄リスク病態である炎症状態やベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用が感覚統合障害をもたらす可能性を明らかにすることができた。また、特に比較的低用量で感覚統合障害を来すことから、せん妄発症のハイリスク期に関する知見が得られた。せん妄様病態の実験モデルを用いた研究の発展により、せん妄の病態解明や予防策の開発に応用可能である。

研究分野：医療系薬学

キーワード：ジアゼパム リポポリサッカライド プレパルスインヒビション せん妄

## 1. 研究の目的

せん妄は、一般病院の入院患者では 10-30% 程度に急性発症し、特に高齢者および手術後の患者で発症リスクが高いことが知られている。また、近年ではベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用がせん妄発症リスクを高めるとの報告がある。せん妄発症による危険行動により医療事故のリスク増大、入院期間の長期化が報告され、患者 QOL の低下や医療費の増大につながる。せん妄の主要な症状として認知機能障害および感覚の統合障害に基づく幻覚・妄想状態が挙げられる。

近年、中枢神経の機能障害であるせん妄と末梢の炎症との関連性が指摘されている。つまり、炎症により生じたサイトカイン類が中枢に移行し神経炎症を生じ、中枢神経機能に影響するとの報告が数多くなされている。申請者の所属施設でもこれまで、起炎症性物質であるリポポリサッカライド (LPS) を投与した場合、せん妄様の認知機能障害を生じることを明らかにしている。そこで申請者は、炎症誘発により幻覚・妄想状態を再現できる動物モデルを作製できれば、せん妄における幻覚・妄想状態の根本的な治療薬開発に応用できるとの発想を得た。

以上のことから、本研究では統合失調症における感覚統合障害 (幻覚・妄想状態) を評価可能であるプレパルスインヒビション (PPI) 実験を用いて LPS 誘発の末梢炎症およびベンゾジアゼピン受容体作動薬であるジアゼパム (DZP) が動物モデルにおいて急性の感覚統合障害をもたらすのか明らかにすることを目的として検討を行った。

## 2. 研究成果

### (1) LPS 投与による PPI への影響 (図 1)

ICR 系雄性マウスを用い、LPS (300, 500 および 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を腹腔内投与した 24 時間後に PPI 実験を行った。その結果、プレパルスの音量が大きくなるにしたがって驚愕反応の抑制作用 (%PPI) が増大しプレパルスインヒビション効果が得られていることが確認できた。

同一のプレパルス強度における LPS の PPI への影響を評価したところ、74 および 78dB のプレパルスを用いた場合には最低用量である 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の LPS で最も PPI が抑制され、それ以上の用量では PPI 障害の程度が小さかった。86dB のプレパルス刺激を用いた場合には LPS による PPI の障害は認められなかった。

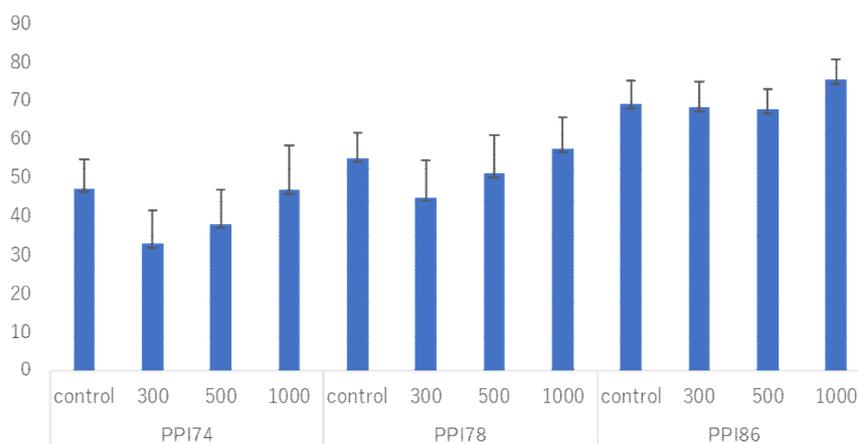


図 1 LPS による PPI への影響

### (2) DZP 投与による PPI への影響 (図 2)

ICR 系雄性マウスを用い、DZP (0.1, 0.3 および 1  $\text{mg}/\text{kg}$ ) を腹腔内投与した 30 分後に PPI 実験を行った。その結果、プレパルスの音量が大きくなるにしたがって驚愕反応の抑制作用 (%PPI) が増大しプレパルスインヒビション効果が得られていることが確認できた。

同一のプレパルス強度における DZP の PPI への影響を評価したところ、すべてのプレパルス強度で 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  の DZP は PPI を抑制したが、統計学的有意差は観察されなかった。また、ジアゼパムによる PPI 抑制作用は最低用量である 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  でも最も大きく、U 字型の用量-反応性を示すと推察された。

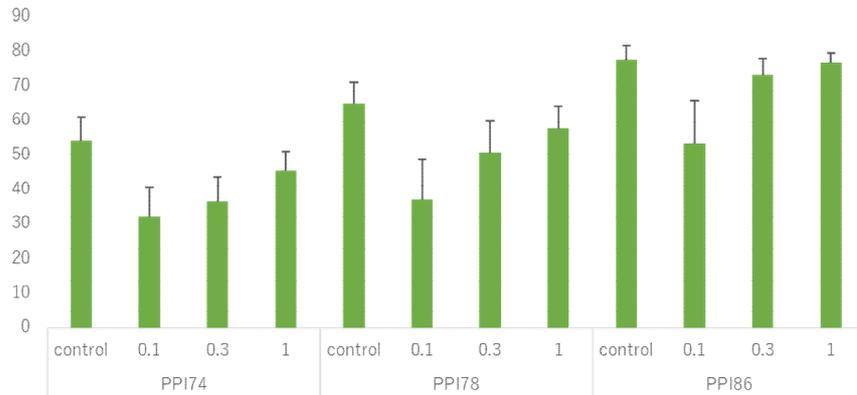


図2 DZPによるPPIへの影響

(3) LPSおよびDZP併用によるPPIへの影響(図3)

単独投与時に最もPPI抑制作用が大きかったDZP 0.1 mg/kgおよびLPSの併用によるPPIへの影響を評価した。ICR系雄性マウスを用い、DZP(0.1、0.3および1 mg/kg)を腹腔内投与した30分後にPPI実験を行った。図中の赤丸印で示すように、LPS(300 μg/kg)単独投与時に認められたPPIの障害は、DZP併用により拮抗され対照群と同程度の値となった。

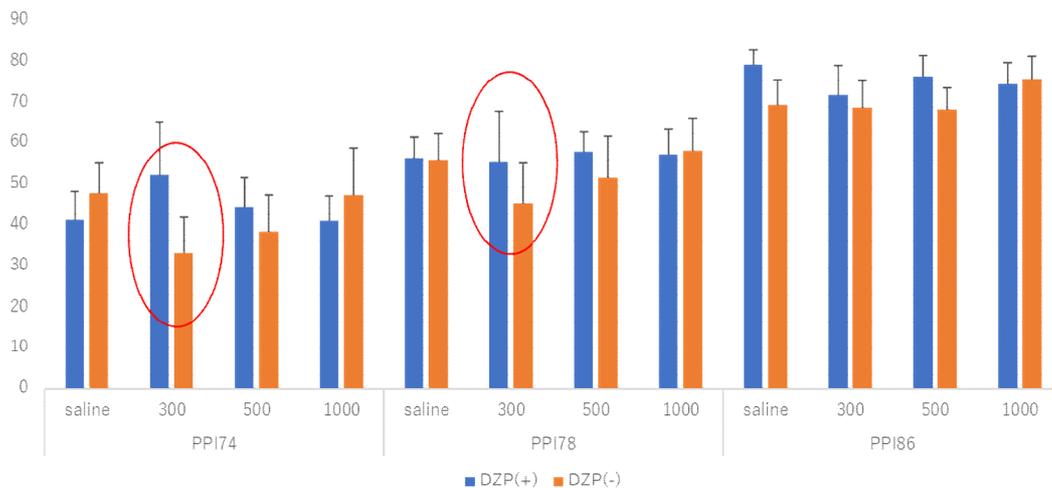


図3 DZP(0.1 mg/kg)併用によるLPSのPPI抑制作用への影響

以上の結果から、低用量のLPSおよびDZPによりPPIが障害される可能性が示されたが、統計学的に有意ではなかった。また、LPSおよびDZPは単独でPPIを障害する一方で、LPSによるPPIの障害はDZPによって抑制された。LPSおよびDZPのPPIを障害するメカニズムが異なる可能性や、LPSの影響かではDZPの反応性が変化する可能性が示唆された。

今後、マウスの匹数を増やすことで統計学的に有意な影響が観察されると考えられる。また、マウスの系統についても改めて検討し、より反応性の高いマウスを用いて検討することで鋭敏にPPIの障害を評価できると考えられる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------