

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：20H01072  
研究課題名 抗がん剤による精神機能障害に対する釣藤鈎含有漢方薬の影響

## 研究代表者

岩田 直大 (Iwata, Naohiro)

岡山大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究では抗がん剤誘発中枢神経障害モデル動物に対する釣藤鈎含有漢方薬の影響について評価を行った。ドキソルビシンとシクロホスファミド（AC）をラットに週1回2週間投与、同時に釣藤鈎含有漢方薬を1日1回14日間経口投与を行った。最終投与の翌日に不安様行動を評価する明暗探索試験を行った。不安作用が惹起されたラットは明室進入時間が減少することが知られている。AC投与によりラットの明室進入時間は減少したが、抑肝散を同時に投与することで明室進入時間の減少を抑制することが明らかとなった。抑肝散はAC投与後のラットの精神機能障害を抑制し、抗がん剤による精神機能障害に対する有効な予防薬になり得ることが示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤治療中の患者は精神機能障害を生じることが問題となっており、患者の予後にも大きく影響する。その原因として抗がん剤による中枢神経細胞への影響が考えられる。一方、アカネ科カギカズラの鈎棘である釣藤鈎を含む漢方薬は神経保護作用を持つことが知られており、抗がん剤による精神機能障害の有効な予防薬となり得る。本研究成果は抗がん剤投与後のラットの不安様行動に対する漢方薬の影響を評価したものであり、抗がん剤投与による精神機能障害の予防法の確立に向けた基盤データを提供するものである。

研究分野：医療系薬学

キーワード：釣藤鈎 抑肝散 抗がん剤誘発精神機能障害 明暗探索試験

1. 研究の目的

抗がん剤治療中の患者は精神機能および認知機能の障害を生じることが問題となっており、患者の予後にも大きく影響する。精神機能障害の原因には、細胞障害作用を有する抗がん剤が中枢神経細胞にも影響を及ぼしていると考えられる。申請者所属施設では、抗がん剤投与ラットは血清中脳由来神経栄養因子 (BDNF) が減少するとともに不安様行動や抑うつ関連行動などの精神機能障害を示すことを明らかにしている。すなわち、BDNFを増加させることは抗がん剤誘発精神機能障害の予防や治療につながる可能性がある。

近年、抗がん剤の副作用対策として多くの漢方薬が用いられている。中でも、アカネ科カキカズラの釣藤である釣藤鈎を含む漢方薬である釣藤散および抑肝散は神経症や精神症状に対して広く用いられる。近年、これらの漢方薬はBDNF増加作用による神経保護作用を持つことが報告された。

以上のことから申請者は、「釣藤鈎を含む漢方薬である釣藤散および抑肝散が、抗がん剤による精神機能障害の有効な予防薬になり得る」との仮説を立て、以下の研究計画を立案した。本研究は、既に上市されている薬剤から抗がん剤による精神機能障害に対する治療薬を見出し、早期臨床応用を目指すものである。

2. 研究成果

本研究では、モデル動物を用いて行動薬理学的手法により、釣藤鈎および釣藤鈎含有漢方製剤 (釣藤散および抑肝散) の抗がん剤誘発精神機能障害に対する影響を評価した。

乳がんの標準治療薬であるドキソルビシン (5 mg/kg, i. p.) およびシクロホスファミド (50 mg/kg, i. p.) (以下、AC) を day1 および day8 にラットに投与した抗がん剤誘発中枢神経障害モデル動物を作成した。このモデル動物に対し AC と同時に釣藤鈎 (0.1 g/kg)、抑肝散 (1 g/kg)、釣藤散 (1 g/kg) および比較対照として抗不安薬であるタンドスピロン (1 mg/kg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与を行った後、day15 に行動薬理学的検討として不安行動を評価する明暗探索試験を実施した。明暗探索試験の装置は、透明なアクリル板で作成された明室と遮光のアクリル板で作成された暗室 (それぞれの部屋は縦 30cm × 横 30cm × 高さ 30cm) が連結した構造を持ち、明室と暗室は自由に行き来することが可能である。本装置にラットを入れ 10 分間の明室への進入回数および進入時間を測定した。

明室への進入回数は control 群と比較して AC 投与群および AC と各薬剤併用群において差は認められなかった (図 1)。

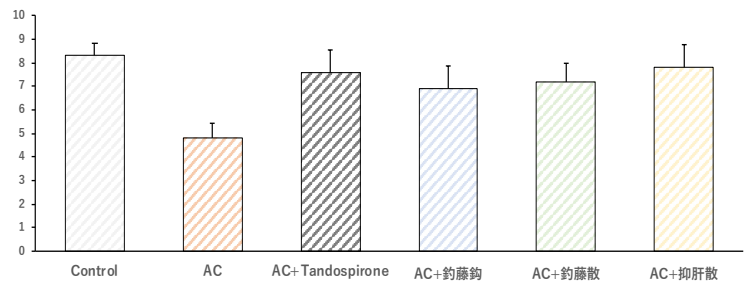
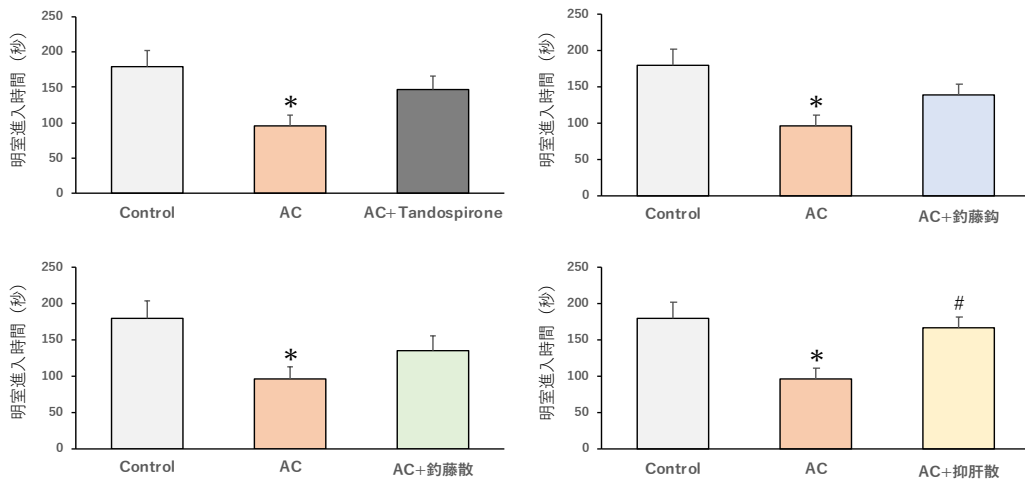


図1 明室進入回数

一方、明室への進入時間について、control 群は 179 ± 24 秒、AC 投与群では 95 ± 16 秒であり、AC を投与することでラットの明室進入時間は有意に減少した (図 2)。これに対し、tandospirone 併用群は 147 ± 19 秒、釣藤鈎併用群 138 ± 15 秒、釣藤散併用群は 134 ± 21 秒、抑肝散併用群は 166 ± 15 秒であり、抑肝散は AC による明室進入時間の減少を有意に抑制した (図 2)。以上のことから、抑肝散は AC 投与後のラットの精神機能障害を抑制し、抗がん剤による精神機能障害に対する有効な予防薬になり得ることが示唆された。



\*: P < 0.05 (vs. control), #: P < 0.05 (vs. AC)

図2 明室進入時間に及ぼす釣藤鈎および釣藤鈎含有漢方製剤の影響

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
----	--------