

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04237

研究課題名 抗がん剤誘発精神機能障害発現機序に基づく釣藤鈎含有漢方薬の治療機序の解明

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） 470,000円

研究成果の概要：抗がん剤誘発中枢神経障害に対する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週間投与し、13日後に漢方薬の単回経口投与を行い、翌日に明暗探索試験を実施した。抑肝散は14日間経口投与も行った。釣藤鈎、釣藤散、抑肝散の単回投与では、AC投与による明室進入時間低下の抑制はみられなかった。一方、抑肝散の反復投与ではAC投与による明室進入時間低下は抑制され、WAY100635との併用で抑肝散の効果を抑制する傾向がみられた。抗がん剤誘発精神機能障害に対し、抑肝散は単回よりも反復投与によって効果が発揮され、5-HT1A受容体に関連する可能性が示唆された。

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 ドキソルビシン シクロホスファミド

1. 研究の目的

抗がん剤治療中の患者に精神機能障害を生じることが問題となっており、患者の予後に大きく影響する。近年、抗がん剤投与ラットは血清中脳由来神経栄養因子が減少すること、5-HT_{1A}受容体に対して5-HT_{2A}受容体が優位となり、不安が惹起されることが明らかとなった。また、生薬である釣藤鈎は5-HT_{1A}部分受容体作動作用、5-HT_{2A}受容体拮抗作用などのモノアミン神経伝達の増強など多重作用メカニズムにより抗不安作用・抗うつ作用を持つことが明らかとなっている。つまり釣藤鈎は抗がん剤による精神症状を予防するだけでなく、抗がん剤投与後の5-HT_{2A}受容体機能亢進による不安症状の改善作用を有する可能性がある。以上のことから本研究では、モデル動物および各種モノアミン受容体拮抗薬を用いた行動薬理的により、釣藤鈎および釣藤鈎含有漢方製剤の抗がん剤誘発精神機能障害に対する治療効果およびその機序について明らかにする。

2. 研究成果

本研究では、モデル動物を用いて行動薬理的手法により、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最終投与から1週間後に釣藤鈎(0.1 g/kg)、抑肝散(1 g/kg)、釣藤散(1 g/kg)を単回経口投与を行った後、翌day15に行動薬理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。また、ACと同時に抑肝散(1 g/kg)を1日1回14日間経口投与を行った後、day15に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時間を測定した。抑肝散投与前に5-HT_{1A}受容体拮抗薬WAY100635を併用した。

釣藤鈎、釣藤散および抑肝散の単回投与では、AC投与による明室進入時間低下の抑制はみられなかった(図1)。一方で、抑肝散の反復投与ではAC投与による明室進入時間低下は抑制され、WAY100635との併用においては、抑肝散の効果を抑制する傾向がみられた。(図2)。抗がん剤誘発精神機能障害に対し、釣藤鈎含有漢方製剤は単回投与よりも反復投与によってより効果が発揮され、5-HT_{1A}受容体に関与する可能性が示唆された。抑肝散は反復して服用することで抗がん剤による精神機能障害に対する予防薬になり得ることが示唆された。

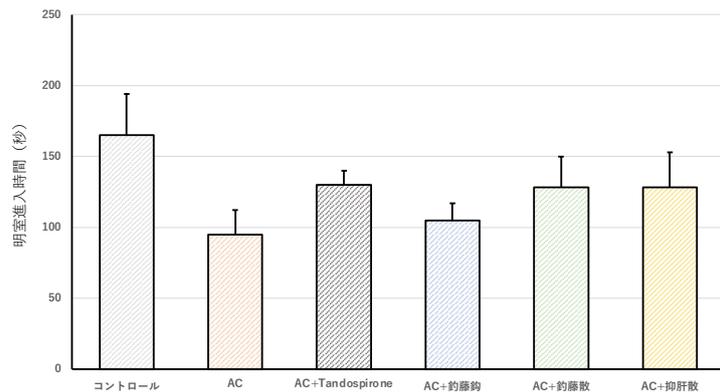


図1 明室進入時間に及ぼす釣藤鈎および釣藤鈎含有漢方製剤の単回投与の影響

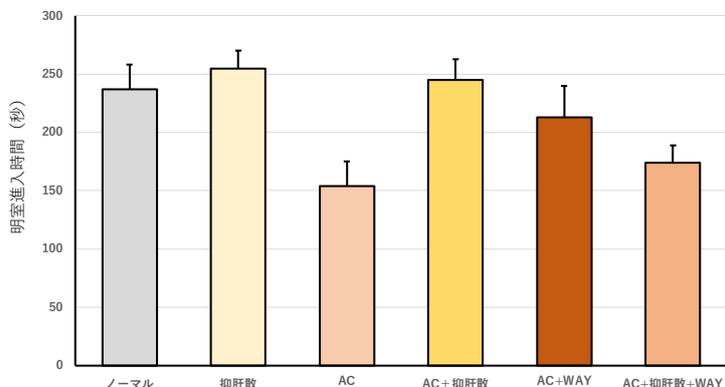


図2 明室進入時間に及ぼす抑肝散の反復投与の影響

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