

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461722

研究課題名(和文) リチウムを含む超微量元素の経口長期投与における自殺予防効果の検証

研究課題名(英文) Examination of the impulsivity change of mice administrated the long-term and low-concentrated lithium.

研究代表者

山口 尚宏 (YAMAGUCHI, Naohiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：40432976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：Li 50 mg/L投与群ではLiの血中濃度は16.67 $\mu\text{g/L}$ と上昇がみられたが、Li 1mg/L投与群と水道水投与群ではそれぞれ、0.12 $\mu\text{g/L}$ 、0.19 $\mu\text{g/L}$ とリチウムの血中濃度の差はみられなかった。居住者-侵入者テストにおいて炭酸リチウム投与群は、水道水投与群と比べて50 mg/Lで初回攻撃潜時の延長がみられたが、1mg/L投与群では延長はみられなかった。Open field testにおいてはリチウム投与群で中心円滞在時間の延長と活動性の低下がみられた。Li 50 mg/L投与群では水道水投与群に比べて脳内のGSK-3 の活性が上がっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined whether the long-term and low-concentrated lithium administration decrease the impulsivity of mice. In Open field test, the significant difference was not seen about anxiety and moving distance between the lithium administrated group and the control group. In a resident-intruder test, extension of the first attack latency was seen in the lithium administrated group(50 mg/L) in comparison with the control group. In the lower lithium administrated mice group, there are equilateral association with lithium concentration for the first battle latency, and negative association with lithium concentration at battle time. In this experience, the long-term and low-concentration lithium administration to mice from younger period after birth seemed to decrease the impulsivity. This result supports that in human, the long-term and low-concentration lithium administration may decrease the impulsivity. And as a result of this, the number or the risk of suicide decreases.

研究分野：精神神経科学

キーワード：リチウム 自殺

1. 研究開始当初の背景

現代日本では自殺が大きな社会問題になっている。水道水に含まれる微量リチウム濃度が高い地域では自殺が少ないという報告[1]が話題になっているが、ヒトを用いた研究ではバイアスが多く存在し検証は難しい。自殺の中間表現型となりうるものの1つとして多くの研究で特に青年期では衝動性・攻撃性はそのリスクを高める要因となることが知られている。

2. 研究の目的

マウスにおいて超低濃度リチウムを長期間投与することにより衝動性を低下させる薬理効果があるかどうかを検証する。

3. 研究の方法

C57BL6 雄のマウスを使用。炭酸リチウムを水道水に溶かし、マウスの飲料水として使用する。出生4週後より投与を開始し100-200日間投与を行う。リチウムの濃度は50 mg/Lと1 mg/L (大分の水道水のリチウム濃度は約0.08 mg/L[1]、長崎の水道水のリチウム濃度は質量分析器で検出限界以下)。その後、行動実験 (Open Field test、Resident-Intruder test) を行った。

4. 研究成果

まずリチウム投与の影響・健康状態を評価した(図1、図2)。炭酸リチウムを溶かした水を長期投与してもマウスの飲水量に変化はみられなかった。しかし、体重はやや減少した。体重減少に関しては、食事の摂取量が減るといった報告[2]があり、それが影響と考えられた。そのため、その影響が少ないと考えられる濃度で本研究をすすめた。

図1

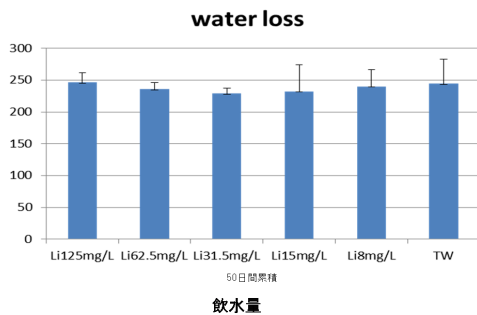
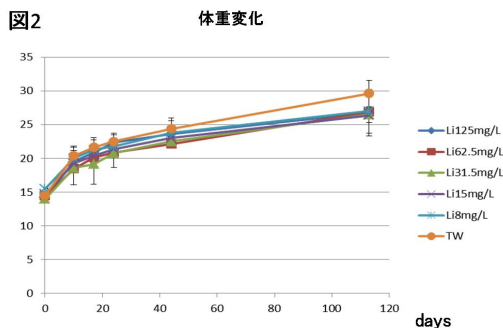


図2



Li 50 mg/L 投与群ではLiの血中濃度は16.67 µg/Lと上昇がみられたが、Li 1mg/L 投与群と水道水投与群ではそれぞれ、0.12 µg/L、0.19 µg/Lとリチウムの血中濃度の差はみられなかった。居住者-侵入者テストにおいて炭酸リチウム投与群は、水道水投与群と比べて50 mg/Lで初回攻撃潜時の延長がみられたが、1mg/L 投与群では延長はみられなかった(図3、図4)。

図3

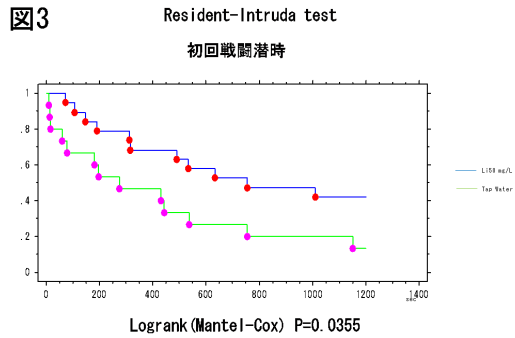
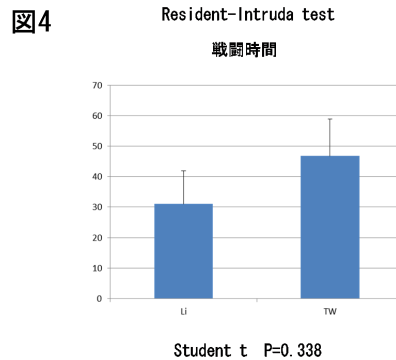
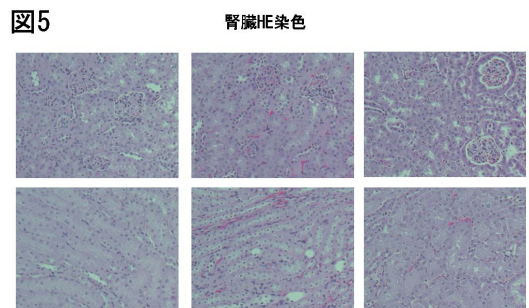


図4

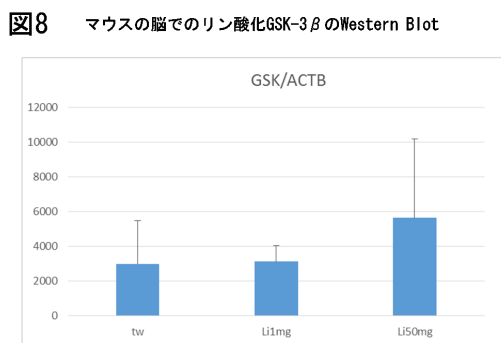
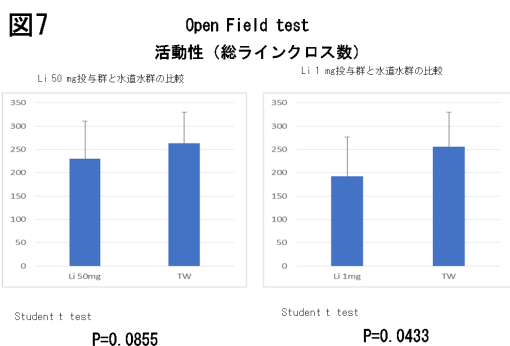
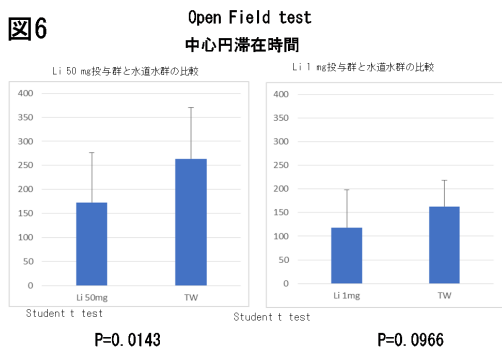


各マウスで腎臓への影響も調べてみたが、組織学上特に変化などはみられず、低濃度であったために影響がなかったと考えられた(図5)。

図5



Open field test においてはリチウム投与群で中心円滞在時間の延長と活動性の低下がみられた(図6、図7)。Li 50 mg/L 投与群では水道水投与群に比べて脳内の GSK-3 の活性が上がっている可能性が示唆された(図8)。以上からリチウムの血中濃度が少しでも上昇すれば、マウスで衝動性は低下するが、それとは別に超低濃度のリチウム投与で、マウスにおいて、なんらかの行動を変容させる作用がある可能性があることが示唆された。



<参考文献>

[1] Lithium levels in drinking water and risk of suicide. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):464-5; discussion 446.
[2] Behav Neurosci. 1983 Apr;97(2):290-8. Chronic lithium chloride infusions: conditioned suppression of food intake and preference. Bernstein IL, Goehler LE.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

山口 尚宏、「マウスにおける微量リチウム持続投与による衝動性の変化の検討」、第36回リチウム研究会、2017年4月15日、日本工業倶楽部会館2階大会堂(東京都千代田区)

山口 尚宏、「マウスにおける低濃度リチウム長期投与による衝動性の変化の検討」、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会、2015年12月2日、神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

山口 尚宏、「マウスにおける低濃度リチウム長期投与による衝動性の変化の検討」、第36回日本生物学的精神医学会、第57回日本神経化学会 合同年会、2014年9月30日、奈良県新公会堂(奈良県奈良市)

山口 尚宏、「マウスにおける超微量リチウム持続投与による衝動性の変化の検討」、第33回リチウム研究会、2014年4月12日、経団連会館2階国際会議場(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

山口 尚宏 (YAMAGUCHI, Naohiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

助教

研究者番号：40432976

(2)研究分担者

黒滝 直弘 (KUROTAKI, Naohiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

准教授

研究者番号：20423634