

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32633
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2022
課題番号：18K08890
研究課題名(和文) ヤマカガシ咬傷におけ抗毒素の代替薬としてのトロンボモジュリン製剤の効果の検討

研究課題名(英文) Experimental of recombinant thrombomodulin for the alternative drug s for Yamakagashi antivenom

研究代表者
一二三 亨 (Hifumi, Toru)
聖路加国際大学・聖路加国際病院・医長

研究者番号：30383756
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヤマカガシ咬傷モデルラットの作成に成功した。リコンビナントトロンボモジュリンの投与により、in vitroではヤマカガシ毒の血液凝固時間を延長する効果が得られ、in vivoではヤマカガシ毒をラットに投与後0.5時間以内に投与した場合、血小板数、プロトロンビン時間、フィブリノゲン濃度、D-ダイマー値などの血液凝固線溶マーカーは、ラットの正常値まで回復した。したがって、リコンビナントトロンボモジュリンは、ヤマカガシ咬傷の治療薬として使用できる可能性がある。詳細をToxins (Basel). 2022 May 2;14(5):322に報告している。今後さらなる研究を継続していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヤマカガシは日本に広く生息しており、毎年のように咬傷事故が発生しています。ヤマカガシに咬まれると、注入された毒液の量が多いと播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こし、ヤマカガシ抗毒素による治療が遅れると生命の危機となることがある。ヤマカガシ咬傷の治療にはヤマカガシ抗毒素が使用されているが、未承認薬であり、保存量にも限界がある。そのため、患者への迅速な投与が困難である。そこで、この咬傷に対する治療薬として、すでに保健承認されている市販の播種性血管内凝固症候群治療薬である遺伝子リコンビナントトロンボモジュリンの適用を検討した。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in creating a rat model of a mountain lion bite. Administration of recombinant thrombomodulin prolonged the blood coagulation time of mountain oak venom in vitro, and in vivo, when Yamakagashi venom was administered to rats within 0.5 hours after administration, platelet count, prothrombin time, fibrinogen concentration, D-dimer level and other. The platelet count, prothrombin time, fibrinogen level, D-dimer level, and other coagulation/fibrinolysis markers recovered to normal values in rats. Therefore, recombinant thrombomodulin could be used as a potential therapeutic agent for Yamakagashi bites. Details in Toxins (Basel). 2022 May 2;14(5):322. Further studies will be continued.

研究分野：救急医療

キーワード：ヤマカガシ 抗毒素 DIC ラット リコンビナントトロンボモジュリン d-dimer 代替薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヤマカガシは日本に広く生息しており、毎年のように咬傷事故が発生しています。ヤマカガシに咬まれると、注入された毒液の量が多いと播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) を起こし、ヤマカガシ抗毒素による治療が遅れると生命の危機となることがある。ヤマカガシ咬傷の治療にはヤマカガシ抗毒素が使用されているが、未承認薬であり、保存量にも限界がある。そのため、患者への迅速な投与が困難である。

2. 研究の目的

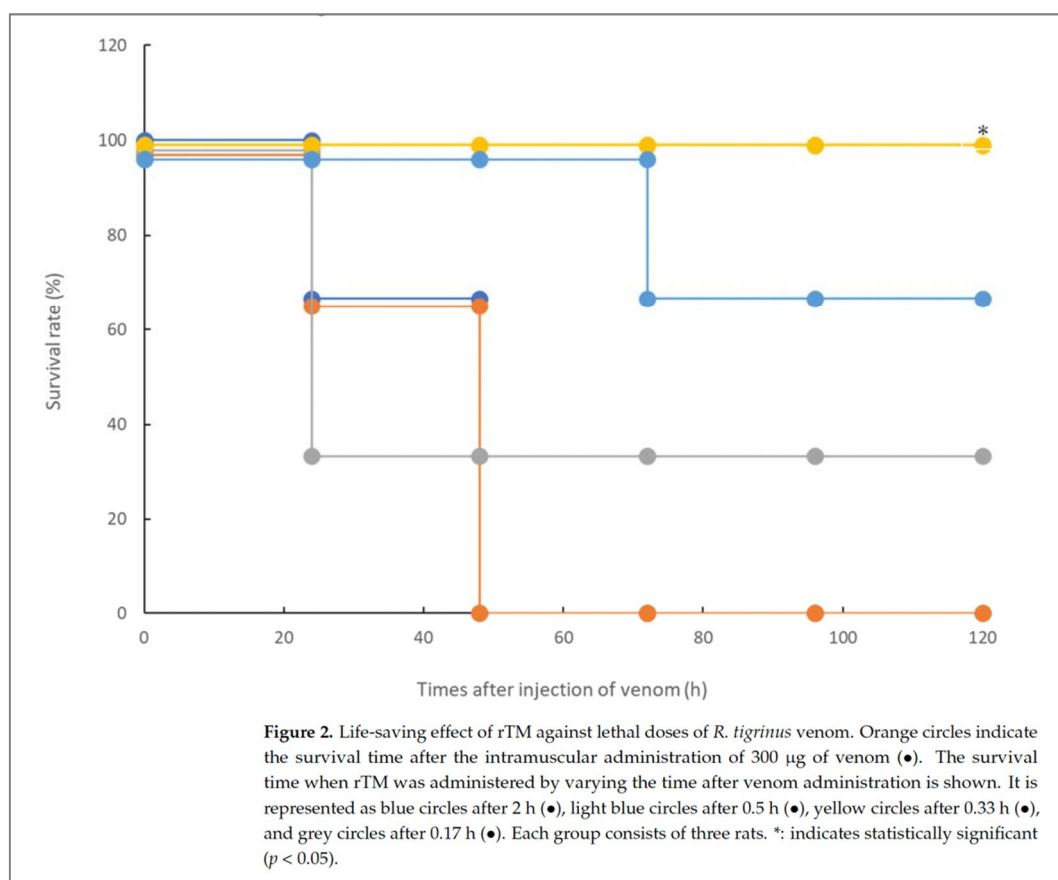
ヤマカガシ咬傷に対する治療薬として、すでに保健承認されている市販の DIC である遺伝子リコンビナントトロンボモジュリン の適用を検討した。

3. 研究の方法

ヤマカガシ咬傷モデルラット並びに *in vitro* 試験において、リコンビナントトロンボモジュリンを投与した。In vitro のヤマカガシ毒を用いたヒト血漿の凝固系、および *in vivo* のヤマカガシ毒を用いた播種性血管内凝固のラット実験モデルで、ヤマカガシ毒に対する治療効果を確認した。

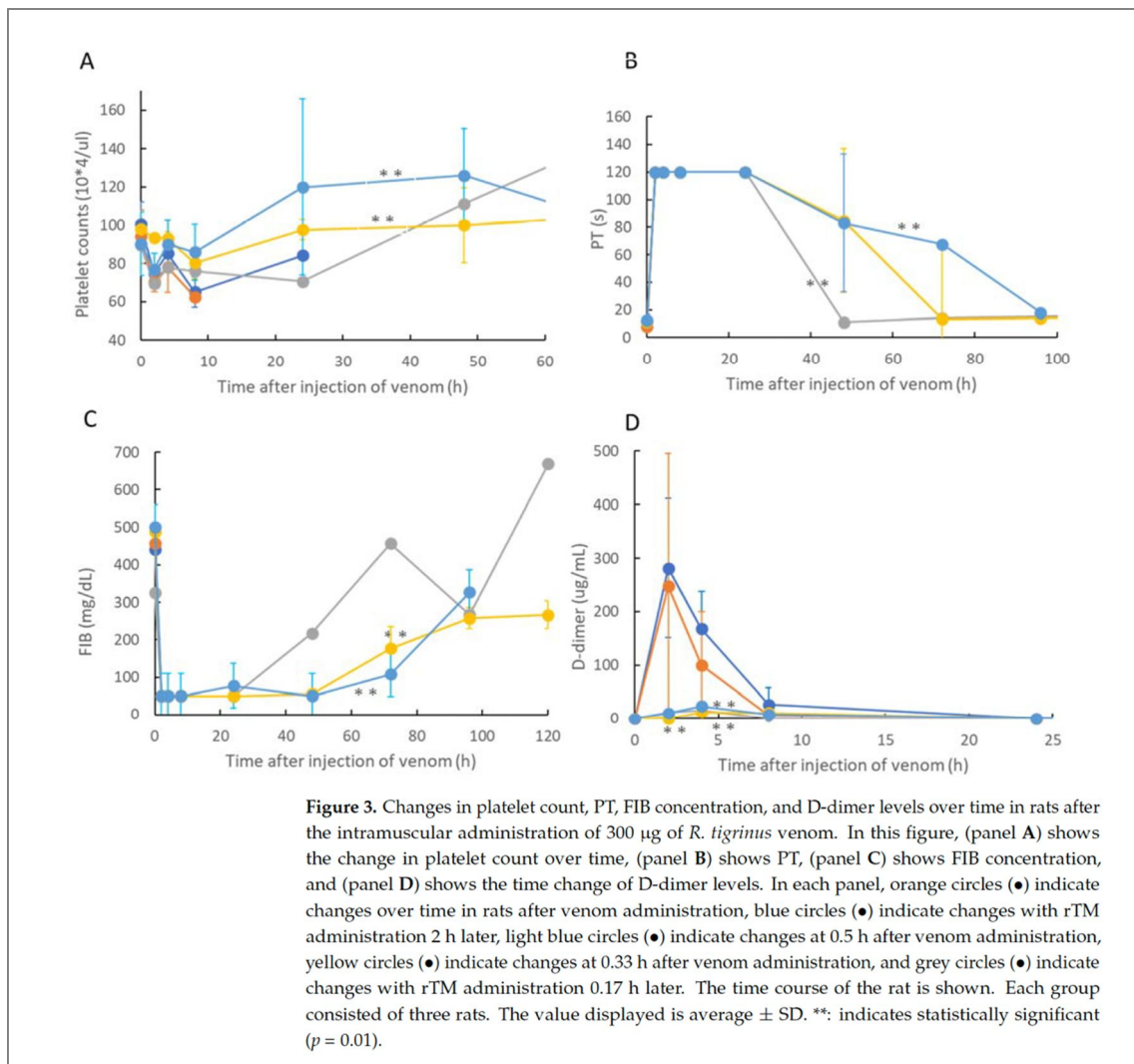
4. 研究成果

図1 ヤマカガシ毒をラットに投与後にリコンビナントトロンボモジュリン を投与した場合の生存率



リコンビナントトロンボモジュリン の投与により、*in vitro* ではヤマカガシ毒の血液凝固時間を延長する効果が得られた。*In vivo* ではヤマカガシ毒をラットに投与後 0.33 時間以内にリコンビナントトロンボモジュリン を投与した場合 100% 生存することを確認した (図 1)。また、ヤマカガシ毒をラットに投与後 0.5 時間以内に投与した場合、血小板数、プロトロンビン時間、フィブリノゲン濃度、D ダイマー値などの血液凝固マーカーは、ラットの正常値まで回復した (図 2)。

図2 ヤマカガシ毒をラットに投与後にリコンビナントトロンボモジュリン を投与した場合の血小板数，プロトロンビン時間，フィブリノゲン濃度，Dダイマー値の経時的な変化



したがって、リコンビナントトロンボモジュリン は、ヤマカガシ咬傷の治療薬として使用できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamamoto Akihiko, Ito Takashi, Hifumi Toru	4. 巻 13
2. 論文標題 Attempt to Develop Rat Disseminated Intravascular Coagulation Model Using Yamakagashi (Rhabdophis tigrinus) Venom Injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 160 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13020160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 一三三亨
2. 発表標題 ヤマカガシ咬傷
3. 学会等名 西日本中毒学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一三三亨、山本明彦
2. 発表標題 ヤマカガシ咬傷におけるヤマカガシ抗毒素の代替薬としてのリコンビナントトロンボモジュリンの効果の検討
3. 学会等名 日本救急医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一三三亨
2. 発表標題 ヤマカガシ咬傷
3. 学会等名 日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

血清療法
<https://www.serum-therapy.com>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 明彦 (Yamamoto Akihiko) (30142144)	国立感染症研究所・細菌第二部・主任研究官 (82603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------