

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号： 16401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2020～2020
課題番号： 20H01008
研究課題名 ラメルテオンによるせん妄抑制効果のメカニズムの解明：新規せん妄治療への応用

研究代表者

川田 敬 (Kawada, Kei)

高知大学・医学部附属病院・薬剤師

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：せん妄の発症機序として脳内の炎症性サイトカインの上昇が報告されているため、せん妄モデルマウスとしてリボ多糖を腹腔内投与し、脳内の炎症を惹起し、さらにせん妄を誘発するためジアゼパム投与を行った。その後、ペントバルビタールの投与による体向反射消失時間を測定することでせん妄症状である過鎮静の評価を行う方法を確立した。

せん妄モデルマウスを用いてせん妄抑制効果が期待できるラメルテオンを含む現在上市されている医薬品において、体向反射消失時間の短縮効果の評価を行った結果、脳内炎症により延長した体向反射消失時間はラメルテオンでは短縮効果が得られなかったが、抑肝散の投与により短縮結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢社会に伴い急増する高齢の入院患者では一過性の認知機能障害である、せん妄が頻発することが知られている。せん妄を発症すると臨床転帰が悪化（入院期間の延長、死亡率の上昇、認知機能の低下等）するため、その管理は重要である。しかし、せん妄治療に適応をもつ治療薬はなく、その開発は急務である。本研究では、せん妄モデルマウスの作成を確立し、せん妄抑制効果が期待できる医薬品および成分をせん妄モデルマウスを用いて検討することとした。今後、せん妄発症機序の解明が進めば、予防薬及び治療薬の開発につながり、高齢者の安全な入院管理や医療費の抑制が期待される。

研究分野： 医療薬学

キーワード： せん妄 せん妄モデルマウス 抑肝散

1. 研究の目的

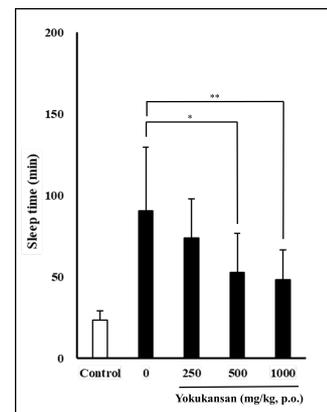
研究代表者はこれまで臨床研究により、せん妄の発症リスクが高い睡眠障害を有する急性期脳卒中患者において新規睡眠薬のメラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）等投与によりせん妄発症頻度の減少、入院期間が短縮することを報告(J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019、 28、 142-148.)してきた。しかし、せん妄治療に適応をもつ治療薬はなく、その開発は急務である。本研究では、せん妄抑制効果が期待できる医薬品および成分をせん妄モデルマウスを用いて検討し、せん妄抑制効果のメカニズムを解明することを目標とする。

2. 研究成果

せん妄モデルマウスを用いてラメルテオンを含む現在上市されている医薬品での体向反射消失時間の短縮効果の評価を行った結果、脳内炎症により延長した体向反射消失時間(GABA_A 受容体作用亢進時間) がラメルテオンでは効果が得られなかったが、抑肝散の投与により有意に短縮する結果が得られた。

また LPS 投与 24 時間後に海馬を摘出し、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) を定量 PCR 法にて測定した結果、抑肝散投与により、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) の発現が減少した。

さらに LPS 投与および抑肝散を前処置したマウスの凍結切片 (海馬) を作成し、神経炎症により活性化されるミクログリアのマーカーとして ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba1) タンパクについて免疫組織染色法にて検討した。その結果、LPS 投与により増加および浸潤した Iba1 タンパクは、抑肝散投与により減少および退縮した。本研究結果より、抑肝散は LPS 投与による脳内炎症を抑制することで GABA_A 受容体作用亢進を減少させることが示唆された。臨床において、抑肝散はせん妄治療薬として期待できる。本研究結果は、英文誌への論文として投稿準備を進めている。



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