

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号： 1 5 3 0 1

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 2 0 H 0 1 0 4 6

研究課題名 せん妄発症に対する活性化アストロサイトの恒常性機能異常の関与

研究代表者

牛尾 聡一郎 (Ushio, Soichiro)

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：せん妄は、見当識障害に加え幻視・幻覚など精神症状・行動異常を特徴とする状態を示し、ベンゾジアゼピン受容体作動薬などの中枢神経系作用薬の内服がせん妄の直接因子となることが報告されている。本研究では、せん妄の発現メカニズム解明の基盤研究として、炎症病態時の脳内アストロサイトの機能解析を行った。その結果、炎症病態時にアストロサイト上に発現しているGABA再取り込みトランスポーター（GAT-3）のmRNAの低下が認められた。本研究により炎症病態時における中枢神経障害には、GABAトランスポーターの発現低下が関与す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

せん妄の発現は、基礎疾患への影響、死亡率の増加、介護・看護者への負担が臨床上大きな問題となる。せん妄の発現機序は明らかとなっておらず、有効な対策や予防策は確立されていない。本研究の遂行により、せん妄の発現機序が明らかとなれば、せん妄治療薬の探索の基盤となり、臨床現場におけるせん妄対策に大きく貢献すると考える。

研究分野： 医療薬学

キーワード： せん妄 アストロサイト GABA トランスポーター

1. 研究の目的

せん妄は、見当識障害に加え幻視・幻覚などを特徴とする状態を示し、強い寝ぼけと表現される。せん妄の発現機序は不明であるが、これまでの臨床調査において手術、感染、外傷などの炎症病態、ベンゾジアゼピン受容体作動薬などの中枢神経系作用薬の内服がせん妄の直接因子となることが報告されている。申請者らこれまでの研究において炎症病態時では睡眠・抗不安作用を持つベンゾジアゼピン受容体作動薬の感受性が亢進することを明らかにした。さらに、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の感受性亢進時には GABA_A 受容体の発現に変化はなく、神経支持細胞であるグリア細胞の活性化が関与していることを明らかにした。この脳内グリア細胞の1つであるアストロサイトは、シナプス間隙における興奮性神経伝達物質（グルタミン酸・アスパラギン酸）と抑制性神経伝達物質（GABA・グリシン）の恒常性に大きな役割を果たしていることが報告されている。以上のことから、中でも炎症病態時におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の感受性亢進には GABA 神経を介したアストロサイトが関与することが示唆される。そこで申請者は、GABA 再取り込みトランスポーターに着目して炎症病態時の脳内グリア細胞であるアストロサイトの機能解析を行った。

2. 研究成果

ICR 系雄性マウスを用いて、グラム陰性菌の外膜に存在する lipopolysaccharide (LPS) ($500 \mu\text{g/kg}$, i.p.) 投与により全身炎症を引き起こす。次に LPS 投与 24 時間後の背側海馬および前頭前皮質の GABA 再取り込みトランスポーター GAT-1 (SLC6a1), GAT-3 (SLC6a11) の mRNA 発現量を real-time RT-PCR 法によって評価を行った。その結果、LPS 投与 24 時間後の前頭前皮質では GAT-1 および GAT-3 の mRNA の発現が低下した。背側海馬の GAT-3 の mRNA は有意に低下し、GAT-1 の mRNA については低下傾向が認められた。アストロサイト上に発現している GAT-3 については今

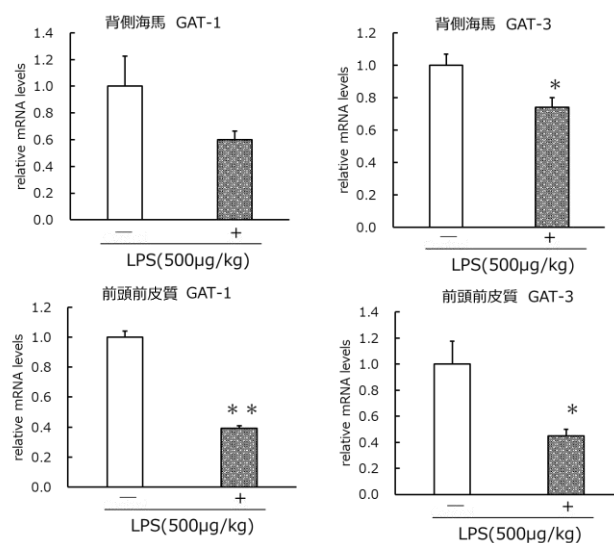


図1. LPS投与マウスの背側海馬および前頭前皮質におけるGAT-1/GAT-3mRNA発現量の変化
** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ v.s. LPS(-)

回測定を行ったどちらの部位においても有意な低下が認められた。本検討より、炎症病態時におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の感受性亢進には、シナプス間隙中の GABA を取り除く役割を担う GABA トランスポーターの発現低下が関与することが示唆された。今後、本研究結果を基に炎症病態時におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の感受性亢進に対する GAT-3 阻害薬の効果を検証する。

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
北村 佳久	(Kitamura Yoshihisa)