

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32202
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2021
課題番号：17K11591
研究課題名(和文) カフェイン中毒の病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Investigation of caffeine poisoning

研究代表者

塩田 勝利 (Shioda, Katsutoshi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40398516

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)：Caffeine中毒症例は本邦でも増加し死亡例も報告されている。しかし確立された治療法は存在せず、対症療法が行われているのみである。Caffeine中毒は脳内dopamine (DA)、serotonin(5-HT)濃度の上昇により引き起こされていると報告されている。そのため申請者はDA及び5-HT受容体拮抗作用を持つrisperidoneがカフェイン中毒の治療薬になり得ると考えた。caffeine中毒の指標として体温上昇と行動量上昇を選択しnano-tagを用いて実験を行った。Risperidoneは有意にcaffeineによる体温上昇と行動量上昇を抑制し、治療薬とな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

本邦でもカフェイン中毒の症例が増加し、死亡例も報告されていますが確立された治療法はありません。カフェイン中毒は脳内ドパミン、セロトニンの濃度上昇により引き起こされていると考えられています。そこでドパミン、セロトニン受容体を拮抗し、臨床ですでに使用されているリスペリドンがカフェイン中毒の治療薬になると考えました。カフェイン中毒の指標として体温上昇と行動量上昇を選択して実験を行いました。リスペリドンは明らかにカフェインによる体温上昇と行動量上昇を抑制し、カフェイン中毒の治療薬になる可能性があることが判明しました。

研究成果の概要(英文)：Cases of caffeine poisoning are increasing in Japan, and related deaths have been reported. Caffeine intoxication is reportedly caused by an increase in dopamine (DA) and serotonin (5-HT) levels in the brain. The applicant therefore considered that risperidone, which has DA and 5-HT receptor antagonist properties, could be a potential therapeutic agent against caffeine intoxication. Risperidone was tested using a nano-tagR, with increased body temperature and increased behavior selected as indicators of caffeine intoxication. Risperidone significantly reduced caffeine-induced increases in temperature and behavior. The results suggest that risperidone may be a potential therapeutic agent against caffeine intoxication.

研究分野：精神薬理学

キーワード：caffeine中毒 risperidone 高体温 ドパミン セロトニン 行動量

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Caffeine はコーヒーやお茶、チョコレートなどに含有され日常的に摂取している興奮性薬物で、通常の摂取方法・量で臨床的な問題になることはほとんどない。しかし所謂エナジードリンクと称される高濃度の caffeine 入り飲料の流行やインターネットの普及により通販サイトで安価な海外製 caffeine 錠剤が容易に入手しやすくなり、カフェイン錠剤やエナジードリンクの大量摂取や他の薬剤との併用により caffeine 中毒を呈する例が本邦でも増加している。2011 年度からの 5 年間に少なくとも 101 人が救急搬送され、7 人が心停止となり、うち 3 人が死亡したことが日本中毒学会の調査で判明している 1)。重症の caffeine 中毒では比較的致死率が高く、致死性不整脈、痙攣重積、時に高体温が死因となる。しかし、治療薬は存在せず、補液やクーリング、循環管理、血液透析・血液灌流などの対症療法が行われているのみである。

2. 研究の目的

Caffeine 中毒の機序には不明な点が多いが、adenosine 受容体への拮抗薬作用を介して、脳内 dopamine (DA)、serotonin(5-HT)濃度を上昇させることが寄与していると報告されている 2) 3)。申請者らはカフェインと同様に脳内 DA、5-HT 濃度を上昇させる興奮性薬剤である覚醒剤の methamphetamine や 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)による高体温を DA 及び 5-HT 受容体拮抗作用を持つ risperidone が抑制することを報告しており 4)5)、caffeine においても risperidone が caffeine 中毒を抑制すると推測した。そのためによる高体温や過活動性亢進に対し抑制効果を有している可能性があるかと推測した。そこで我々は caffeine 中毒の治療法を確立するため、caffeine による高体温及び行動量増加を caffeine 中毒の指標として選択し、これらを抗精神病薬である risperidone が抑制するか検討する。また risperidone は serotonin1A (5-HT1A), serotonin2A(5-HT2A), dopamine1 (D1)受容体、dopamine2(D2)受容体、受容体拮抗作用を有している。そのため risperidone が caffeine の高体温や行動量を抑制した場合、各受容体拮抗薬を用いてどの受容体活性が caffeine の中毒症状に関与しているか明らかにし、caffeine 中毒の作用機序の解明と治療薬の開発を実施する。

3. 研究の方法

実験は Wistar 系雄性ラット (日本クレア) 180 250g を用いて行った。室温は $24^{\circ}\text{C} \pm 1$ に保ち、自由飲水、自由摂食、12 時間の明暗サイクルとした。ラットの体温及び行動量は nano tag® (キッセイコムテック社) を用いて行った。全身麻酔下に nano tag® を頸部皮下に埋設し、7~10 日後に実験を実施した。運動量は 3 軸加速度センサで振動回数を、温度は本体内の温度センサを用いて計測した。運動量・体温ともに計測を 5 分間の間隔設定とし、実験後に 15 分値に換算した。Caffeine 25mg/kg を腹腔内投与し、5 分後に risperidone 0.5mg/kg (RIS 群)を、対照群として生食 (NS 群) を腹腔内投与し、90 分後まで運動量・体温のデータ抽出をおこない、両群を比較した。統計解析として各時間での体温・行動量の検定は 2-way ANOVA を用いた。有意差のある場合は、時間ごとの比較には post-hoc test として、Dunnett's test を用いた。Risperidone は、様々な受容体拮抗作用を有しており、risperidone が caffeine の高体温、運動量を抑制した場合には、どの受容体拮抗作用が Caffeine 中毒に有効であるのか各受容体拮抗薬を用いて検討した。5HT2A 受容体選択的拮抗薬として Ketanserin 5mg/kg, 5HT1A 受容体選択的拮抗薬として WAY-100635 0.5mg/kg, D1 受容体選択的拮抗薬として SCH-23390 0.5mg/kg, D2 受

容体選択的拮抗薬として Sulpiride 5mg/kg を用いて risperidone と同様な実験・統計解析を行い、どの受容体活性が caffeine の中毒症状に関与しているか明らかにし、caffeine 中毒の作用機序の解明と治療薬の開発を行った。

4. 研究成果

Caffeine をラットに腹腔内投与すると約 36.3 度から速やかに体温は上昇し投与後 30 分で約 37.3 度まで上昇し、徐々に低下した。しかし risperidone 後投与を行うと体温の上昇は caffeine 投与後 30 分 ($P < 0.01$)、45 分後 $P < 0.05$) で有意に抑制し、最高体温は約 36.7 度 (図 1) と抑制された。行動量についても caffeine 投与後は速やかに上昇し 30 分後には 2000 回を超え、45 分後にピークを迎え徐々に低下した。しかし risperidone の後投与を行うと caffeine 投与後 30 分から 60 分まで有意に上昇は抑制され、最高行動量も約 1000 回程度に抑制された。(図 2)。

5HT_{2A} 受容体拮抗薬の Ketanserin は caffeine による体温上昇を caffeine 投与後 30 分 $P < 0.01$) で有意に抑制し、最高体温は約 36.7 度と抑制された。運動量についても、caffeine 投与後 45 分から 75 分まで有意に抑制し、最高行動量も 1500 回程度に抑制された。一方 5HT_{1A} 受容体拮抗薬の WAY-100635 は体温を抑制しないどころか、caffeine の最高温からの低下を抑制し caffeine 投与後 60 分から 90 分まで体温は 37.5 度程度を保ち有意に高体温からの改善を妨げた。運動量においても caffeine 投与後 30 分で運動量は 3000 回以上に達し、有意に ($P < 0.01$) 運動量を増加させた。

D1 受容体拮抗薬である SCH-23390 と D2 受容体拮抗薬の Sulpiride は caffeine による体温上昇と運動量増加を抑制しなかった。

これらの結果から risperidone は caffeine による高体温と行動量増加を抑制し、caffeine 中毒の治療薬となる可能性が示唆された。またその作用機序としては risperidone の 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用によるものと思われた。

- 1) 上條吉人ら, ; 中毒研究.30 巻 2 号.2017.
- 2) M Okada et al. Eur J neurosci 1999
- 3) X Zheng et al. Pharmacol Biochem Behav 2014
- 4) K Shioda et al. Neurotoxicology. 2008
- 5) K Shioda et al. Drug Alcohol Depend.2010

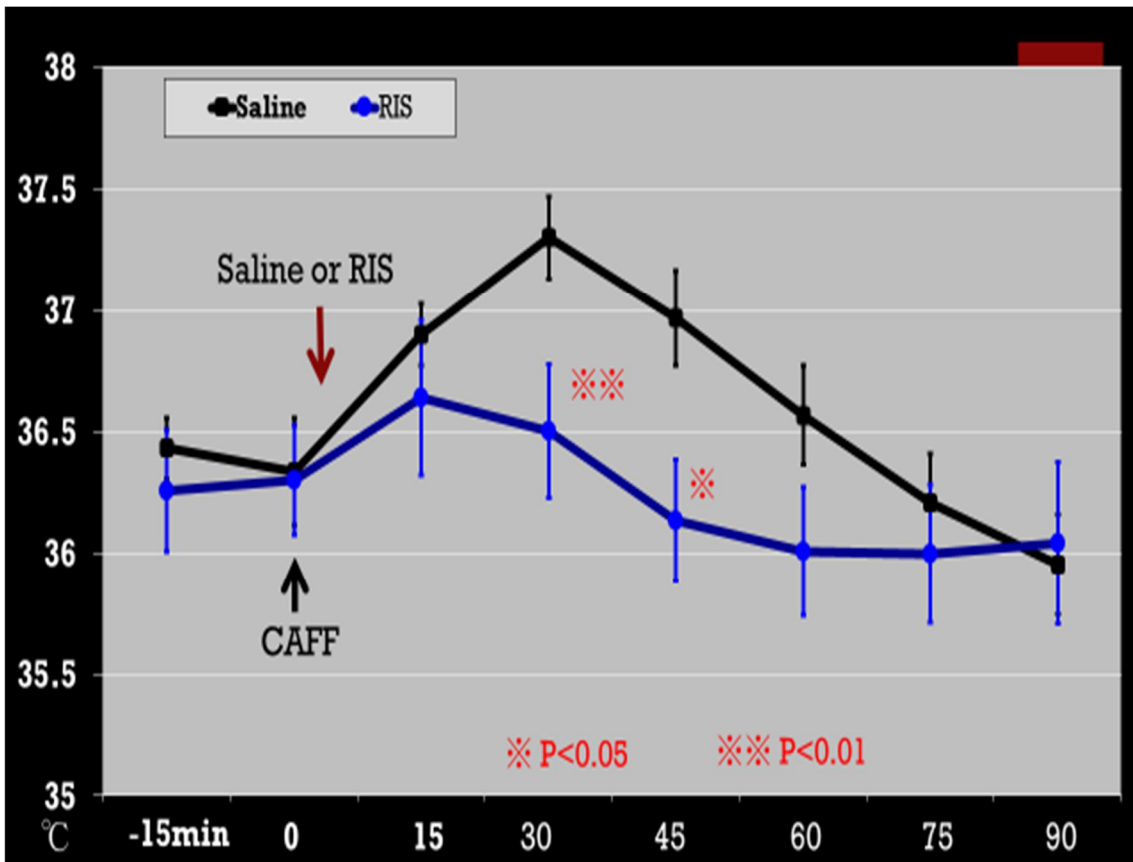


図 1.

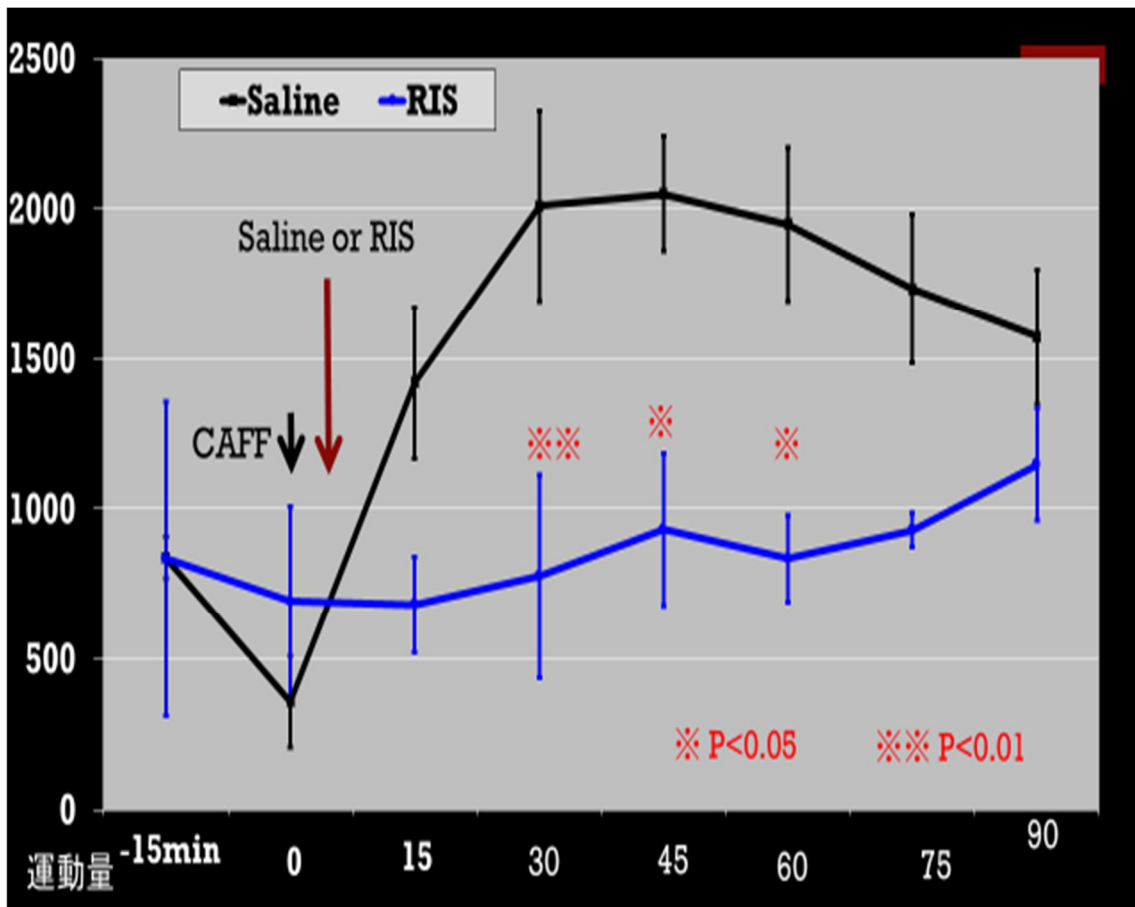


図 2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3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 Okada Tsuyoshi、Shioda Katsutoshi、Makiguchi Akiko、Suda Shiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Risperidone and 5-HT2A Receptor Antagonists Attenuate and Reverse Cocaine-Induced Hyperthermia in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 811 ~ 820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ijnp/pyaa065	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 -

1. 著者名 船田 正彦	4. 巻 271
2. 論文標題 【薬物乱用のトレンド:大麻をめぐる諸問題】大麻成分の依存性と細胞毒性に関する研究(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1215-1219
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 船田 正彦、富山 健一	4. 巻 140
2. 論文標題 薬物乱用のトレンド:ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える 大麻成分の依存性と細胞毒性(総説)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 205-214
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 船田 正彦、富山 健一	4. 巻 35
2. 論文標題 【大麻-国際情勢と精神科臨床-】大麻の健康被害と利用可能性(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 79-84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田 剛史、塩田 勝利、西嶋 康一、須田 史朗	4. 巻 2018特別号
2. 論文標題 RisperidoneはラットにおけるCaffeineによる高体温と活動量増加を抑制する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 S549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funada Masahiko、Takebayashi-Ohsawa Mika	4. 巻 338
2. 論文標題 Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB 1 receptors and glutamatergic transmission	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2017.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 舩田正彦	4. 巻 36
2. 論文標題 【腹側線条体とは?】 腹側線条体の総論と基礎 薬物依存の分子機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1437-1440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡田 剛史 塩田 勝利、西嶋 康一、須田 史朗
2. 発表標題 RisperidoneによるCocaine誘発活動量増加の抑制効果について
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 博大, 塩田 勝利, 高山 剛, 須田 史朗
2. 発表標題 電気けいれん療法において、カフェインが発作誘発の増強療法として有効であった1例
3. 学会等名 日本精神神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田 勝利, 岡田 剛史, 小林 祐介, 須田 史朗
2. 発表標題 トラマドール/アセトアミノフェン配合剤(トラムセット)で痙攣重積発作を呈した1症例
3. 学会等名 日本精神神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 剛史, 塩田 勝利, 西嶋 康一, 須田 史朗
2. 発表標題 RisperidoneはラットにおけるCaffeineによる高体温と活動量増加を抑制する
3. 学会等名 第114回精神神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田勝利
2. 発表標題 双極II型障害の診断・治療及び臨床研究-I型障害との比較も併せて 双極II型障害の薬物療法ガイドラインについて 抗うつ剤の位置付けと近年の知見を含めて
3. 学会等名 第114回精神神経学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	舩田 正彦 (funada masahiko) (20299530)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 薬物依存研究部・室長 (82611)	
研究分担者	岡田 剛史 (okada tsuyoshi) (20742844)	自治医科大学・医学部・助教 (32202)	
研究分担者	西嶋 康一 (nishijima koichi) (30198460)	自治医科大学・医学部・非常勤講師 (32202)	
研究分担者	岩村 樹憲 (iwamura tatsunori) (70184900)	松山大学・薬学部・教授 (36301)	2019.5.24削除済み

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