

博士論文の審査結果の要旨

専攻	医療・生命薬学専攻	分野	
学籍番号	14R3001	院生氏名	大野 凜太郎
通学キャンパス	大田原キャンパス		
論文題目	恐怖条件付けストレス反応に対する抑肝散およびフルボキサミンの併用効果とそのメカニズム		
審査結果 (枠で囲む)	合格		不合格

<審査結果の要旨>

1. 主論文について

1) 研究の概要

近年、西洋薬の効果増強や副作用軽減を目的として、漢方薬を併用する統合医療が注目されている。精神科領域でも複数の漢方薬の有効性が確認されており、抑肝散もその1つに挙げられる。本研究において、恐怖条件付けにより誘発されるマウスのすくみ行動に対するフルボキサミンと抑肝散の併用効果を確認した結果、フルボキサミン (5 mg/kg, i.p.) の抑制効果は、抑肝散 (0.3 および 1 g/kg, p.o.) を 1 日 1 回 6 日間前投与することにより増強した。また、この増強効果が認められたマウスの脳内では、前頭前皮質における 5-HT_{2A} 受容体の発現量が有意に減少していた。さらに、内側前頭前皮質に選択的 5-HT_{2A} 受容体遮断薬であるケタンセリン (5 nmol/mouse) を局所投与することでも、すくみ行動の発現が抑制された。一方、シグマ-1 受容体作動薬である SA4503 (1 mg/kg, i.p.) の投与により誘発されるすくみ行動の増強は、抑肝散を 1 日 1 回 6 日間前投与することで抑制された。これらの結果より、抑肝散の反復投与は、前頭前皮質における 5-HT_{2A} 受容体を介した情報伝達の低下を引き起こすことにより、フルボキサミンの抗不安様効果を増強することが示唆された。また、他のメカニズムとして、シグマ-1 受容体を介した情報伝達の低下が一部関与している可能性も併せて示唆された。したがって、既存の薬物治療では十分な効果が得られない不安障害の患者に対して、フルボキサミンと抑肝散の併用投与が有用である可能性が考えられる。

2) 当研究は、ヒトの不安障害を反映すると考えられている恐怖条件付けすくみ行動マウスモデルを用いて適切に実施された。研究の遂行に当たっては、倫理的問題に抵触する内容は含まれていない。また、本論文を構成する論証、論文形式も適切に記載された。

3) 本研究ではフルボキサミンの抗不安様効果に対して抑肝散がその効果を増強することを示し、その作用メカニズムを考察したものであり、その新規性は治療の質の向上のみならず、薬剤の副作用軽減という安全性面からも有用性を示した。今後、精神神経領域の治療の発展に対して貢献できる研究として高く評価できる。

2. 口頭試問において著者は適切に応答し、審査員の指摘に対し適切に論文が修正された。

3. 以上の結果から、審査会の審査員全員は本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

論文審査担当者	主 査	浅野 哲
	副 査	黒澤 美枝子
	副 査	佐藤 忠章