

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 542 号	学位申請者	原田 浩輝
審査委員	主査	浅川 明弘	学位
	副査	垣花 泰之	副査
	副査	宮田 篤郎	副査
			博士 (医学)
			田川 義晃
			橋口 照人

主査および副査の5名は、令和2年1月23日、学位申請者 原田 浩輝 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) リナロールをベンゾジアゼピン系薬剤と併用すると効果は増強するのか。

(回答) 今回、リナロールとベンゾジアゼピン系薬剤を併用したマウスの不安行動実験は行っていないが、リナロールの作用機序として、GABAA受容体のベンゾジアゼピン作用部位に結合する内因性リガンドの発現が関与している可能性があると考えており、ベンゾジアゼピン系薬剤との併用で効果が増強する可能性はあると考える。

質問2) Figure1Eで運動機能障害を評価しているが、ジアゼパム投与群との比較は行わなかったのか。今回のジアゼパム投与量では運動機能障害は起きないのではないのか。

(回答) ジアゼパム投与群での運動機能評価は行っていない。今回のジアゼパムの投与量では運動機能障害は起こらない可能性はある。

質問3) リナロールがジアゼパムと同じGABAA受容体を介する経路であるとするなら、なぜリナロールの方だけ、運動機能障害を起こさずに抗不安効果のみを示すのか。

(回答) リナロールの抗不安作用には内因性ベンゾジアゼピン様物質の関与があるのではないかと推測しており、そこが効果の違いを生み出している可能性がある。

質問4) リナロールはテルペンアルコールだが、そのテルペン構造が抗不安作用に関与しているのか。

(回答) リラックス効果があると言われているバラ精油の主成分のゲラニオールも同じくテルペンアルコールであり、テルペン構造が抗不安効果に関係している可能性はあると考える。

質問5) リナロールはラットや虫や魚にも効くのか。

(回答) ラット、マウス以外にもカエルでの抗不安効果を示した報告がある。

質問6) 不安行動実験2つは同じマウスを使用しているのか。

(回答) 異なるマウスを使用した。リナロール暴露はマウス1匹につき1回とした。

質問7) ベンゾジアゼピン系薬剤は投与量を増やすと自発行動量は減少するか。リナロールではどうか。

(回答) ベンゾジアゼピン系薬剤は投与量が増えると鎮静効果から自発行動量が低下すると考えられる。リナロールでもさらに暴露量を増やせば自発行動量が減少する可能性はあるが、今回の実験では抗不安効果を示したリナロール暴露量の10倍でも自発行動量は減少しないことが確認された。

質問8) リナロールはGABA系に作用するということであるが、セロトニン系薬剤との併用には利益はあるか。

(回答) 実臨床でもベンゾジアゼピン系薬剤とSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)の併用は行われており、有用な可能性は十分あると考える。

質問9) リナロールは循環呼吸への影響はどうか。

(回答) リナロールの心拍数や呼吸数への影響は検討できていないが、別の実験で中枢温が下がるという結果は得ら

## 最終試験の結果の要旨

れており、循環に影響を及ぼす可能性もあるかもしれない。

質問 10) 明暗箱試験や高架式十字迷路がヒトにおける不安の仮想実験となりうる根拠はどうか。

(回答) 2つの試験ともに不安行動を測定する代表的なテストとして、1980年代から広く使用されており、不安行動試験で確認されたマウスにおけるベンゾジアゼピン系薬剤の抗不安効果はヒトでの臨床効果とも関連している。

質問 11) リナロールが作用する受容体は明らかになっているのか。

(回答) リナロールは複数の匂い受容体に作用することはわかっているがすべては特定できていない。

質問 12) リナロールには用量依存性があるという実験データだが、抗不安効果を発現する最小量はどのくらいか。

(回答) リナロール暴露量 20~200 $\mu$ Lの間にあると考えている。

質問 13) マウスの週齢と嗅覚の発達はどのような関係があるといわれているか。

(回答) マウスの嗅細胞は胎生 16 日頃から活発化し、出生直後から嗅覚は十分発達しているが、嗅覚の老化に関しての知見はほとんどない。

質問 14) リナロールは血液脳関門を通過するのか。

(回答) リナロールは脂溶性のため、血液脳関門を通過する可能性がある。

質問 15) リナロールが腹腔内投与で抗不安効果を示した報告があるが、それはどのような機序を考えているか。

(回答) 全身投与されたリナロールが呼気中に放出され、後鼻腔を介して、嗅覚系に入力された結果、抗不安作用が発現したのではないかと推測している。

質問 16) リナロールの効果持続時間はどうか。また、体内での代謝のスピードはどうか。

(回答) 不安行動試験は 5 分間であるが、それ以上の効果持続時間の検討は行っていない。リナロールの腹腔内投与や経口投与に関しても効果持続時間を示した報告は現在のところない。

質問 17) 実際にリナロールを臨床で応用する場合、点鼻という方法もあるか。

(回答) リナロールの投与経路として点鼻は有用な投与経路となりうるかもしれない。

質問 18) マウスはどれくらいの週齢を使用したか。また、実験を明期に行った理由は何か。

(回答) 8 週~12 週のマウスを使用した。実験者の都合により、実験時間は明期に統一した。

質問 19) 匂いは拡散性が強いが、行動実験室に残存していた可能性はあるか。リナロールと Air の実験の順番はどうか。

(回答) 行動実験室に残存していた可能性は全くないとはいえないが、常に空調機器をオンにし、リナロール暴露と Air 暴露の実験は異なる日に行うことでなるべく匂いの残存による影響がでないように配慮した。

質問 20) 不安行動実験で明室やオープンアームへのマウスの進入の規定はどうか。

(回答) マウスのセンターポイントが通過した時点を進入と規定した。

質問 21) 嗅覚遮断モデルマウスでは 3-メチルインドールを投与しているが、コントロール群はどうしたか。

(回答) コントロール群には 3-メチルインドールの溶媒として利用したコーンオイルのみを投与した。

質問 22) 高架式十字迷路試験において、抗不安効果はオープンアームでの滞在時間/全滞在時間、オープンアームエントリー回数/(オープンアーム+クローズドアームへのトータルのエントリー回数)のパーセンテージで比較検討することも多いが、Air 群とリナロール群でオープンアームとクローズドアームへのトータルのエントリー回数に有意差はなかったか。

(回答) 今回の実験ではオープンアーム+クローズドアームへのトータルの進入回数はカウントしておらず、オープンアームへの進入回数しか記録していないが、自発行動量の低下がないことは自発運動距離の測定により確認できた。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。