

学位論文要旨

氏名	河辺 ももこ
題目	うつ病モデルゼブラフィッシュにおける社交性低下と不安に対する 人参養栄湯の改善効果およびその作用機序の解明 (Antidepressant effects of Ninjinyoeito in neuropeptide Y deficiency zebrafish and its mechanism)
<p>うつ病は、脳の機能低下を主たる原因とし、不安の持続や社交性の低下などの症状を示す。現在、脳内モノアミン量を増加させる抗うつ薬が広く使用されているが、遅効性で副作用が多く、投薬中止後の再発率が高いなど様々な問題を抱えており、新たな治療薬の開発が必要となっている。本研究では、抗うつ薬としての漢方薬人参養栄湯の作用に着目した。人参養栄湯は中枢神経に作用し、マウスにおいて記憶の改善効果などが報告されている。しかし、不安や社交性低下などの精神症状に対する人参養栄湯の作用については明らかとなっていない。そこで、本研究では不安や社交性低下を表現型とする神経ペプチド Y ノックアウト (NPY-KO) ゼブラフィッシュを用いて、不安や社交性の低下に対する人参養栄湯の改善効果、およびその作用機序を明らかにすることを目的とした。</p> <p>NPY-KO ゼブラフィッシュに人参養栄湯添加飼料を投与し、社会行動の変化を鏡試験により評価した。その結果、人参養栄湯投与は鏡に映った相手への接近行動を増加させたが、それは攻撃性には由来しないことが明らかとなった。そこで 3-chambers test を用いて社交性を解析したところ、人参養栄湯投与により NPY-KO ゼブラフィッシュの集団への接近行動が増加した。遺伝子解析の結果、人参養栄湯投与により視床下部-下垂体-副腎皮質系の糖質コルチコイド受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、およびプロオピオメラノコルチン、視床下部-交感神経-副腎髄質系のチロシン水酸化酵素、さらに GABA 合成酵素グルタミン酸デカルボキシラーゼの発現が減少し、社交性を調節するオキシトシン受容体の発現増加が明らかとなった。また、人参養栄湯構成生薬を添加した飼料を NPY-KO ゼブラフィッシュに投与し有効生薬の特定を試みたところ、社交性改善効果はオンジとケイヒに由来することが見いだされた。</p> <p>続いて、人参養栄湯の抗不安効果について評価した。NPY-KO ゼブラフィッシュは急性ストレスによりフリージングや水槽の縁側遊泳などの不安行動を示すが、人参養栄湯はそれらの不安行動を改善した。一般にフリージングなどの不安行動にはノルアドレナリンニューロンが亢進していることが知られているが、人参養栄湯投与 NPY-KO ゼブラフィッシュでは、ストレス負荷後のノルアドレナリンニューロンの活性化が抑制されていた。そこで人参養栄湯の有効生薬の特定を試みたところ、9 種類の構成生薬で不安行動の改善が認められ、その中でも 4 種類の生薬において特に強い作用が示された。さらに解析を進めたところ、生薬ゴミシに含まれるシザンドリンが有効化合物の 1 つであることが明らかとなった。</p> <p>本研究において、社交性低下や不安に対する改善作用が示されたことから、人参養栄湯のうつ病治療薬としての応用が期待された。</p>	