

学位論文審査結果の要旨

| | |
|---|--|
| 学位申請者 氏名 | 河辺 ももこ |
| 審査委員 | 主査 鹿児島大学 准教授 塩崎 一弘 |
| | 副査 鹿児島大学 准教授 内匠 正太 |
| | 副査 鹿児島大学 准教授 加治屋 勝子 |
| | 副査 鹿児島大学 教授 侯 徳興 |
| | 副査 鹿児島大学 教授 安樂 和彦 |
| 審査協力者 | |
| 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 人參養榮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>うつ病は社交性不全や不安を伴う精神疾患であり、新型コロナウイルスのパンデミックにより患者数は劇的に増加している。現在、うつ病の治療薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) や三環系抗うつ剤などが用いられるが、これらのほとんどはカテコールアミンの構造類似化合物であり、その限定的な作用や多くの副作用が問題となっている。</p> <p>漢方薬は複数の生薬から構成されていることから、作用点が多く、複合的な効果が特徴である。すなわち、症状や関連神経経路が多岐に渡るうつ病に対して、漢方薬の特性が有効である可能性が高い。そこで本研究では、漢方薬人參養榮湯に着目し、その社交性改善および抗不安作用を評価し、作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>本研究では、神経ペプチドY遺伝子をゲノム編集により欠損させたゼブラフィッシュ (NPY-KO) をうつ病の動物モデルに用いた。このゼブラフィッシュは、社交性の低下や高い不安を示す。人參養榮湯添加飼料をゼブラフィッシュに与え、3-chambers試験に供したところ、NPY-KOの他個体への接近行動が増加した。一方、攻撃行動試験では人參養榮湯は攻撃性に影響しないことから、人參養榮湯は個体間相互作用のうち社交性を特異的に改善することが</p> | |

明らかとなった。この人参養榮湯投与NPY-KOではHPA系ニューロン活性が抑制されており、それはSAM系およびGABA系ニューロンの活性低下に依存することが見いだされた。また人参養榮湯投与により、オキシトシン受容体の遺伝子発現が亢進していた。これら上流の分子であるCREBの発現低下が遺伝子、およびタンパク質レベルで確認されたことから、人参養榮湯の社交性改善効果はCREB/HPA経路の抑制によることが示唆された。続いて人参養榮湯の有効生薬を特定するため、12種類の構成生薬の投与試験を行った。その結果、生薬オンジとケイヒにおける社交性改善効果が明らかとなり、これら生薬においても、オキシトシン受容体の活性化、およびCREB/HPA経路の抑制が確認された。

続いて人参養榮湯の抗不安作用について解析した。NPY-KOは急性ストレス負荷によりフリージングやへり遊泳行動といった不安行動を顕著に示す。一方、人参養榮湯投与NPY-KOでは、これら不安行動が有意に減少した。フリージング行動は脳内におけるノルアドレナリンニューロンの活性化が原因であるが、人参養榮湯投与ゼブラフィッシュでは、ノルアドレナリン合成に関与するチロシンヒドロキシラーゼ遺伝子の発現が抑制されていた。さらに人参養榮湯中の有効物質を明らかにするために、構成生薬添加飼料をNPY-KOに与えて行動試験を行ったところ、12種類中9種類の生薬にその効果が認められた。これら生薬の中で最も強い抗不安作用を示したのは生薬ゴミシであり、ゴミシ中の有効物質としてシザンドリンやゴミシンNなどのリグナン類が明らかとなった。

以上、本論文において、うつ病モデルゼブラフィッシュの社交性や高い不安状態が漢方薬人参養榮湯により改善することが発見され、それらの作用機序や有効生薬についても明らかとなった。本研究で見いだされた生薬オンジの社交性改善効果は、既存の抗うつ薬の効果とは異なりセロトニンに依存しないこと、また抗不安作用を示したリグナン類はカテコールアミン構造類似化合物ではないことから、人参養榮湯はこれまでの抗うつ薬とは異なる作用機序により、精神疾患を改善できる可能性が期待された。本研究では、ゲノム編集により作出したゼブラフィッシュを用いて漢方薬の抗不安、社会性改善効果を明らかにしており、そのインパクトは非常に大きいと考えられる。こうした理由から、本論文の学術的内容は高く評価されるものであり、博士（水産学）の学位を与えるに十分な価値を有するものと判断した。