氏　　名	四宮　一昭
授与した学位	博　士
専攻分野の名称	薬　学
学位授与番号	博甲第２９２５号
学位授与の日付	平成１７年　３月２５日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 （学位規則第４条第１項該当）
学位論文の題目	ラットの睡眠障害モデルの作製および各種催眠薬の特性
論文審査委員	教授　亀井　千晃　　教授　吉田　隆志　　教授　川﨑　博己

学位論文内容の要旨

ブロチゾラムやトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬物は臨床で代表的な催眠薬として繁用されており，その効果について数多くの報告がある．しかし，実験動物で，これらの薬物の作用を検討した成績の多くは正常な実験動物を用いたものである．本研究では，睡眠障害モデルを作製し，そのモデルを用いて各種催眠薬の効果を比較検討した．

実験方法として，ラットをペントバルビタールで麻酔し，前頭葉皮質および頚部筋に慢性電極を埋め込んだ．術後 1 週間経過した後，実験に用いた．睡眠障害モデルは床から 7 cm の場所に幅 3 mm のステンレス製グリッドを 2 cm 間隔でとり付け，その下に水を張った観察箱にラットをおくことにより作製した． 薬物の効果は投与後 6 時間（9:00 – 15:00）の脳波および筋電図を指標として検討した．脳波および筋電図は睡眠解析装置を用いて 10 秒間隔で解析した．

底に水を張ったグリッド上にラットをおいた場合（睡眠障害ラット）は，木くずを敷いた場合（正常ラット）と比べて睡眠導入潜時および覚醒時間の有意な増加，NREM および REM 睡眠時間の有意な減少が認められた．ベンゾジアゼピン系およびバルビツレート系薬物は，正常ラット，睡眠障害ラットのいずれでも睡眠導入潜時の有意な短縮作用を示したが，睡眠障害ラットでは，より低用量で効果を示した．また，カバカバおよびカモミール抽出物は，いずれも睡眠障害ラットの睡眠導入潜時を有意に短縮した．一方，カバカバ抽出物は，睡眠の質の指標となるデルタパワー値を有意に増加させたのに対し，ベンゾジアゼピン系薬物フルニトラゼパムはデルタパワー値を有意に減少させた．

以上の成績から，本モデルラットは催眠薬の効果を検定する上で有用なモデルであることが明らかとなった．さらに，カバカバ抽出物はフルニトラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬物とは異なり催眠作用だけではなく，睡眠の質を高める有用な薬物であると考えられる．

論文審査結果の要旨

本研究は，各種催眠薬の効果を動物で検討するための睡眠障害もモデルの作製する目的で行われた．また，このモデルを用いて既存の催眠薬の効果ならびに各種生薬抽出物の効果についても検討した．まず，睡眠障害モデルの作製の検討を行った結果，脳波測定箱の底に水を張ったステンレス製グリッド上にラットをおいたモデルでは，木屑を敷いて測定した場合に比べた．睡眠導入潜時および覚醒時間の増加，NREM および REM 睡眠時間の減少がみられた．ベンゾジアゼピン系およびバルビツール系薬物は本モデルでは，正常ラットより，より低量で，催眠効果が観察された．従って，このモデルが催眠作用を評価する上で，有用であることを見出した．新しい催眠薬を見出す目的で生薬成分であるカバカバ抽出物，カモミール抽出物を検討した結果，カバカバ抽出物は，強力な催眠作用に加えて睡眠の質を高める有用な薬物であることを見い出した．

本研究は，睡眠学の新しい領域を見い出したものであり，博士（薬学）の学位に値すると判断した．