

氏 名	大川 恭昌
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7218 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Ameliorating effect of chotosan and its active component, <i>Uncaria hook</i> , on lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior in mice (LPS 誘発不安様行動に対する釣藤散および釣藤鈎の効果に関する検討)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 光延文裕 准教授 寺田整司

学位論文内容の要旨

漢方薬である釣藤散とその有効成分である *Uncaria hook* が、マウスにおいて全身性炎症により誘発される不安様行動に及ぼす影響を検討することを目的とした。

マウスに釣藤散または *Uncaria hook* を 14 日間毎日経口投与した。全身性炎症を誘発するために、lipopolysaccharide (LPS) を 14 日目に腹腔内投与した。LPS 投与 24 時間後にマウスの不安様行動を明暗探索試験により評価した。

釣藤散または *Uncaria hook* の反復投与により、正常マウスおよび LPS 投与マウスの不安様行動は抑制された。さらに、5-HT_{1A} 受容体作動薬である Tandospirone の投与はマウスの不安様行動を緩和したが、5-HT_{2A} 受容体作動薬である DOI 投与はマウスの不安様行動を増強した。LPS 投与は、前頭皮質における 5-HT_{2A} 受容体の mRNA 発現を有意に増加させ、釣藤散はこの増加を有意に抑制した。

これらの知見から、釣藤散は、LPS 投与マウスにおける 5-HT_{2A} 受容体機能亢進の抑制を介する可能性があり、炎症誘発性不安という状況において抗不安様作用を発揮することが示された。したがって、釣藤散が炎症誘発性不安様行動の管理に有効である可能性があると推測した。

論文審査結果の要旨

Lipopolysaccharide (LPS) 単回投与による炎症モデルで誘発される不安様行動に対する釣藤散およびその含有生薬の釣藤鈎の効果について検討し、釣藤散および釣藤鈎の 14 日間反復投与が抗不安効果を示すこと、釣藤散の単独での抗不安作用はセロトニン 5-HT_{1A} 受容体 antagonist でキャンセルされることを明らかにした。また、LPS 投与による不安状態では 5-HT_{2A} 受容体 mRNA 発現量が増加し機能亢進状態であること、5-HT_{1A} agonist 活性を有する釣藤鈎が 5-HT_{2A} mRNA 発現量を有意に減少させることを示した。これらの結果から、釣藤散は炎症状態における不安に対して、5-HT_{1A} 受容体の活性化を介して 5-HT_{2A} 受容体機能を抑制し、抗不安効果を示す可能性が考えられた。

委員からは、炎症性サイトカインの関与の有無、正常でも抗不安作用において 5-HT_{2A} mRNA が変化していない理由、5-HT_{1A} agonist が 5-HT_{2A} を抑制するメカニズムについての質問があった。また、LPS 投与による不安様行動に対する釣藤散の効果が 5-HT_{1A} 受容体 antagonist でキャンセルされるか、投与のタイミングについて検証してほしいとのコメントがあった。

本研究は、術後せん妄に代表される炎症状態における不安に対する新規治療法の可能性を示す研究として、臨床的に非常に価値のある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。