

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1813 号

Effect of Hangekobokuto, a traditional Japanese herbal medicine, for amelioration of aggressiveness and social behavior in socially isolated mice

(隔離ストレスで誘発されたマウスの攻撃・社会行動に対する半夏厚朴湯の効果)

原田 佳尚 (はらだ よしなお)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、マウスのストレスモデルを用いた半夏厚朴湯による攻撃行動の改善効果について初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

半夏厚朴湯が隔離ストレスで誘発された攻撃行動を用量依存的に抑制することを **social interaction test** を用いて確認した。その効果は **5HT_{1A} receptor antagonist** の投与で消失することから、セロトニン系を介する作用機序が示唆された。また半夏厚朴湯により、隔離ストレスで増加した血清 **corticosterone** は減少し、減少した **serotonin** と **dopamine** は増加するという効果も確認された。

半夏厚朴湯の不安に対する効果について、ベンゾジアゼピン系抗不安薬と類似の **GABA_A receptor** 関与の可能性を示した文献(Gamo ら 2009)が存在するが、一般に **GABA** は血液脳関門を通過することが困難であると考えられており (cooper,1991)、本論文ではセロトニン系に着目している。また脳モノアミン系に対する作用として、28 日間の投与により視床下部の **serotonin** 増加と、線条体の **dopamine** 増加の報告(Kaneko ら 2005)があるが、行動薬理実験による検証は行われていない。

本論文における新規性は、**social interaction test** によって半夏厚朴湯が **5HT_{1A} receptor** を介した、ストレスによる攻撃性を改善する効果があることを確認し、その作用機序の一端を解明した点である。また実験結果から **serotonin** と **dopamine** を増加する作用およびストレスにより増加した **IL-6** を減少させることが確認された。ストレスによる症状の改善のみならず、**dopamine** 神経系に対する作用および **IL-6** 等の炎症関連因子に対する作用は今後新たな臨床応用への可能性が期待できる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。