

学位論文審査の要旨

申請者は、精神疾患の発症及び治療に関わる分子基盤の一端を明らかにすることを目的に、隔離飼育動物で観察されるセロトニン神経系の異常に着目した解析を行い、①背側縫線核における GABA_{B1A} 発現増強が大脳皮質前頭前野セロトニン神経系の易興奮性に基づく異常行動に関与すること、②GABA_{B1A} 発現増強にエピゲノム修飾を介したメカニズムが関与することなどを見いだした。また、漢方薬の治療効果を基礎的に裏付けることを目的に、背側縫線核の GABA_{B1a} の発現量や大脳皮質前頭前野セロトニン神経系機能を指標に解析を行い、①古来より精神疾患に用いられてきた加味温胆湯の作用が大脳皮質前頭前野における細胞外モノアミン量を増加させること、②その作用発現に構成生薬の竹筴重要な役割を担うことを明らかとした。以下に本学位論文の審査結果を示す。

一般的に、「精神疾患は薬物により治療可能」と認識されており、実際に薬物療法が一定の治療効果を示す。しかしながら、治療抵抗性の患者が多数存在することや副作用の問題などもあり、既存の薬物療法だけでは十分でないことがうかがえる。より効果的かつ副作用の少ない精神疾患治療薬の開発には、精神疾患の発症および治療に関わる分子基盤の解明が必須と考えられる。大脳皮質前頭前野のセロトニン神経系の起始核である背側縫線核は、攻撃性などの情動行動の制御において重要な脳領域であることが報告されている。また、大脳皮質前頭前野のセロトニン神経系の興奮は、起始核である背側縫線核に局在する GABA 神経系からの抑制性の入力により調節されることが知られている。すなわち、大脳皮質前頭前野のセロトニン神経系の易興奮性による情動行動の異常に、背側縫線核の GABA 神経系による興奮制御機能の不全が関与する可能性が推測される。

申請者は第 1 章において、隔離飼育マウスで観察される大脳皮質前頭前野セロトニン神経系の易興奮性の分子基盤を明らかにすることを目的に GABA 神経系関連因子の mRNA 発現挙動を real time PCR により解析を行い、GABA_B 受容体サブユニットの一つである GABA_{B1a} の発現が隔離飼育マウスの背側縫線核において増加していることを見いだした。隔離飼育マウスが他個体と遭遇した際に示す多動や攻撃行動は、GABA_B 受容体アゴニストである baclofen (0.06 nmol) の背側縫線核内投与により増悪し、GABA_B 受容体アンタゴニストである phaclofen (0.3 nmol) の投与により減弱されたことから、背側縫線核の GABA_B 受容体の発現増加による機能変化が、大脳皮質前頭前野セロトニン神経系の易興奮性に起因する異常行動に関与する可能性が考えられた。

次に、申請者は第 2 章において、背側縫線核における GABA_{B1a} 発現量が環境要因により増加する機序を明らかにすることを目的に、GABA_{B1a} 転写開始点周辺の DNA メチル化やヒストンタンパク質アセチル化といったエピゲノムの挙動について解析を行った。その結果、隔離飼育により背側縫線核選択的に GABA_{B1a} 遺伝子のエピゲノム修飾が変化すること、GABA_{B1a} の発現増加やエピゲノム修飾の変化と異常行動の出現には相関関係が見られることを明らかにし、異常行動の出現に脳領域選択的かつ遺伝子選択的なエピゲノム修飾変化が関与する可能性を示した。

また、申請者は第 3 章において、不安や不眠などの精神症状に古来より用いられてきた加味温胆湯という漢方薬の薬効発現メカニズムについて、第 1 章、第 2 章で見出した隔離飼育マウス脳における背側縫線核 GABA_{B1a} 発現変化と大脳皮質前頭前野セロトニン神経系の異常に着目して解析を行った。加味温胆湯 (1000 mg/kg) の経口投与は、隔離飼育で観察される異常行動（うつ様行動、他個体と遭遇した際の多動）を改善した。一方、背側縫線核の GABA_{B1a} mRNA 発現量に変化は認められなかったことから、加味温胆湯の異常行動改善作用にはエピゲノム修飾以外のメカニズムが関与するものと考えられた。そこで大脳皮質前頭前野の細胞外モノアミン量を解析したところ、加味温胆湯の投与は細胞外のノルアドレナリン量やドパミン量には影響を及ぼすことなく、細胞外セロトニン量を選択的に増加させることが明らかとなった。さらに加味温胆湯構成生薬から 1 種の生薬を除いて調整した一味抜き処方を用いた解析から、加味温胆湯の抗うつ薬様作用や細胞外セロトニン量増加作用には、構成生薬の一つである竹筴が重要な役割を担うことが示された。

以上、申請者は、大脳皮質前頭前野のセロトニン神経系に着目することで、①社会性行動制御における背側縫線核 GABA_B 受容体の重要性、②環境因子を発症原因とする異常行動におけるエピゲノム修飾変化の重要性、③漢方薬の薬効発現機序の一端を明らかにした。本研究は、エピゲノム修飾の制御機構の解明や漢方薬の薬効発現機序に関する知見の集積に貢献するものであり、精神疾患の発症および治療に関わる分子基盤の理解が深まることで、精神疾患に対する十分な対策へと結びつくことが期待される。

以上の観点から、本論文は博士（薬学）の学位論文としてふさわしいものと認定した。