

## 審査の結果の要旨

氏名 糸数七重

本研究は、現時点で臨床に使用されていながらもその薬効及び作用機序に関して未知の部分の多い漢方薬のうち 3 種類の生薬に関して、中枢神経に対する作用、特に学習障害に対する効果を明らかにすることを目的として行ったもので、新規の学習障害モデルマウスを作成した上で検討を行い、下記の結果を得ている。

1. C57BL/6N マウスへの L-DOPA の経口投与による進行性かつ不可逆的な学習障害モデルの作成に成功した。
2. C57BL/6N マウスへのメラトニンの腹腔内投与により、海馬での神経脱落を伴う学習障害モデルの作成に成功した。なおこのモデルはメラトニンの投与時期によって感受性が異なり、新生児期～乳児期のメラトニン投与にのみ反応して学習障害が生じることを示した。
3. 上記二つのモデルを用い、漢方生薬である黄耆・晋耆・甘草抽出物の学習障害予防効果を明らかにした。効果は生薬の種類によって異なり、L-DOPA 誘発性の学習障害に対しては黄耆・晋耆・甘草はすべて予防的な効果を有するが、黄耆よりも晋耆がより効果が大きいことを示した。また、メラトニン誘発性の学習障害に対しては、黄耆および晋耆は効果を有するが、甘草は無効であることを示した。
4. L-DOPA 誘発性学習障害モデルに対して、黄耆・晋耆・甘草に共通して含まれる成分であるポリアミンのうち、スペルミンおよびスペルミジンに学習障害予防効果があることを見出した。
5. 黄耆および晋耆において、効果の差と、より有効性の高かったスペルミジンの含有量の差が一致していたことから、黄耆・晋耆および甘草の L-DOPA 誘発性学習障害に対する活性の中心がスペルミジンである可能性を示した。

以上、本論文は全く新しい観点からの学習障害モデル動物の作成した上で、それを用い、漢方生薬の学習障害予防効果およびその生理活性物質について示すことに成功した。モデル成立および痴呆予防のメカニズムについては更なる検討が必要ではあるが、今回作成したモデルが現在の臨床における学習障害誘発の可能性をよく再現していること、また、使用した漢方生薬のうち、特に効果の大きかった晋耆は、漢方理論において長期にわたって予防的に服用することが可能とされる「上薬」であることから、今後の高齢化社会における有効な学習障害予防薬の開発に向かう重要な知見であり、学位の授与に値するものと考えられる。