

平成 30 年 9 月 4 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15269

研究課題名(和文) ADHDエピジェネティック動物モデルでの発症機構解明と和漢薬による予防治療法開発

研究課題名(英文) Investigation of pathogenic mechanisms and Kampo medicine-based preventive and therapeutic strategy for ADHD using an epigenetic animal model.

研究代表者

松本 欣三 (MATSUMOTO, KINZO)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・教授

研究者番号：10114654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ADHAを含む発達障害(DD)と病因と症状が類似する隔離飼育マウスをエピジェネティック発達障害モデルとして用い、発症機構と漢方薬(抑肝散、桂枝湯)による治療及び予防を検討した。抑肝散のみが注意様行動、一部の症状に対して治療効果を示した。一方、抑肝散や桂枝湯の投与を発達初期から開始した場合、DD様症状が抑制されたことから、両漢方薬はDDの予防軽減に有用と推測された。また隔離飼育動物では神経ステロイドのアロプレグナノロン(ALLO)の生合成が障害されている点に着目し、脳内ALLO量を低下させた結果、社会性行動の障害が誘導されたことから、ALLO産生障害がDDの発症に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated pathogenic mechanisms of ADHD-related developmental disorder (DD) and effects of yokukansan (YKS) and keishito (KST), which are used for neuropsychiatric symptoms and cold of kids, respectively, on the disorders using socially isolated (SI) mice as an epigenetic model. SI-induced attention deficit was improved by YKS but not KST. However, when administrations of YKS and KST were started from early stage of SI, YKS and KST attenuated SI-induced DD-like behaviors. The effects of YKS and KST were due to improvement of neurosignaling systems in the hippocampus, suggesting that the administration of YKS and KST in early stage of development are beneficial for ADHD-related DD. Based on the finding that SI reduces the brain allopregnanolone (ALLO) contents, the effects of SKF105111, an ALLO biosynthesis inhibitor, on behavior was examined. The decrease of ALLO content by SKF105111 induced sociability deficit. Thus, it is likely that the decrease of ALLO is implicated in DD.

研究分野：医歯薬学

キーワード：隔離飼育 エピジェネティックモデル 注意欠陥多動性障害 自閉症スペクトラム障害 発達障害 漢方薬 神経ステロイド

## 1. 研究開始当初の背景

学童期に発症する注意欠陥・多動性障害 (ADHD) は、学童の 3~5% に認められ、成人にも障害が残る。その結果、学業や社会生活にも支障を来し、社会逃避や引きこもりを生むなど、成人の隠れた精神疾患とも言える。遺伝子的変化が要因とされるが未だ病因は不明である。現在、治療にはメチルフェニデートが主に用いられているが、幻覚、薬物依存等の有害作用のため、学童への適用には制限がある。ADHD の克服には病因に基づく治療薬の開発が必須であるが、妥当性のある動物モデルがない為、病因解明と治療薬開発が遅れている。

## 2. 研究の目的

本課題では 1) 隔離飼育動物の行動異常表出に関わるエピジェネティックな中枢神経系機能変化の機序を突きとめ、これを基盤として 2) 小児期から適用可能で、行動異常の予防に有効な漢方薬の作用機序と作用成分を明らかにする。これにより ADHD の新たな発症原因の解明の突破口を開き、早期 ADHD 予防治療戦略としての漢方薬利用法を確立する。

## 3. 研究の方法

### (1) 動物モデル

先に我々が報告した方法に準じ、実験には 3-4 週齢の雄性 ICR マウスを購入し、実験に用いた。透明小ケージ (24 × 17 × 12cm) にて群居飼育 (5~6 匹) または個別飼育し、それぞれ群居飼育群 (Group Housing: GH) および個別飼育群 (Social Isolation: SI) とした。また発達障害のうち特に自閉症スペクトラム障害 (ASD) の因子としての脳内神経ステロイドの役割を検討する実験においては 5 週齢の雄性マウスを群居飼育し、6-8 週齢の時点で実験に供した。動物は、恒温 (22 ± 1°C)、恒湿 (50 ± 5%)、12 - 12 時間の明暗周期 (明期 7:00 - 19:00) の環境下で飼育した。また水探索実験期間を除き、餌と水は自由摂取とした。

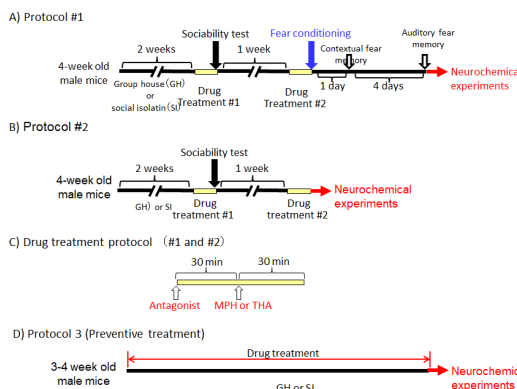


Fig. 1 Experimental Schedules

### (2) 実験スケジュール

SI ストレス負荷による ADHD 様モデルの

構築と障害に関する基礎的評価法を確立するために、先ず Fig. 1 に示すスケジュールで各実験を行った。離乳早期に相当する 3-4 週齢雄性マウスを群居飼育若しくは隔離飼育開始の 2 週間後以降より行動薬理学的実験を開始し、全行動実験完了後、脳組織を摘出して神経化学実験に供した。行動薬理試験では、症状をビデオ画像として記録した。

### (3) 行動評価

社会性試験：社会性の評価には新奇物体認知試験の改変型試験または的 3 チャンバー試験を用いた。

#### 改変型新奇物体認知試験

訓練試行 (Training session) とテスト試行 (Test session) から成り、訓練試行では 2 個の透明アクリル性シリンダー (直径 10 cm, 高さ 18 cm) を置いた観察箱 (50 × 50 × 50 cm) にマウスを入れて 5 分間自由探索させた後、ホームケージに戻した。30 分後、未使用マウス 1 匹をアクリル性シリンダー内に入れた条件でテスト試行を行った。再び試験動物を観察箱内に 5 分間入れ、未使用マウスを入れたシリンダーの 2 cm 以内に侵入する時間を社会性行動の指標として評価した。

3 チャンバー試験：先の我々が報告した方法に準じて行った (Okada et al., Neuroscience 299: 134-145, 2015)。

#### Resident-intruder 法による社会性行動試験：

神経ステロイド生合成阻害剤 SKF105111 (SKF) を用いた実験では resident-intruder 法による社会性行動を評価した。本試験では薬物措置したマウスを実験用小ケージに 15 分間入れ、それを resident とした。次に薬物未処置マウスを intruder として resident ケージ内に 10 分間入れ、未処置マウスに対する薬物処置マウスの社会性行動を観察した。

#### 水探索試験

空間的注意力の指標として先に我々が報告した方法 (Ouch et al. Behav Brain Res 238: 146-158, 2013) に準じ、水探索試験による潜在学習能を評価した。試験で用いる装置は 30cm 立方体の観察箱とそれに接続し、マウスが侵入可能な 10cm 立方体の小箱から構成される。本試験の訓練試行では、小箱の天井に飲用水ノズルを床面より 5cm の高さに設置した条件でマウスを装置内に 5 分間入れて自由探索させた。マウスを 24 時間絶水させた後、試験試行を行った。試験試行では小箱天井に設置した飲用水ノズルを床面より 7cm の位置に設置した。マウスを再び装置内に 5 分間入れ、ノズルを介して飲水するまでの時間を潜在学習能として測定した。

#### 恐怖条件付け試験

本試験は隔離飼育開始の 3~6 週間後に先に我々が報告した方法 (Yamada M. et al., J. Ethnopharmacol. 135: 737-746, 2011) に準じて行った。本試験は訓練試行と試験試行から成

り、訓練試行ではマウスを装置内に3分間入れ、自由行動をさせた後、音刺激を20秒間与え、更に電気ショックと組み合わせて1分間の inter-trial interval で5回繰り返して与えた。最終電気ショック負荷の1分後、マウスをホームケージに戻した。訓練試行の24時間後に場所刺激を与えて文脈恐怖条件付け記憶を想起させた。またその直後若しくは4日後に音刺激のみを与えて音条件付け恐怖記憶を評価した。各記憶の評価には観察時間内にマウスが表出するフリージング行動をs測定した。

### (3) 行動試験データ解析

行動薬理試験ではマウスの行動をビデオ画像として記録し、コンピュータにリンクしたビデオトラッキングシステム (SMART®; PanLab, Barcelona, Spain) または申請者が作製したソフト Microsoft Visual Basic-based software (EventRecorder ver. 3; Ouch et al., Behav Brain Res 238: 146-158, 2013) を用いて、動物行動を解析・評価した。

### (4) 薬物投与

SI動物の異常行動に対する漢方薬の治療効果を評価する場合は、隔離飼育開始の2週間後より、予防的効果を評価する場合は、SI開始時点より実験期間中、臨床用量の約30倍量でそれぞれ給水瓶より飲水として投与した(飲水投与)。漢方薬は小児の精神症状に適用される抑肝散(YKS: 1523.6 mg/kg/day)及び風邪症状に適用される桂枝湯(KST: 2031.8 mg/kg/day)を用いた。またSIによって脳内産生が低下することが知られているallopregnanolone (ALLO)の異常行動発現における役割を検討する場合は、その生合成(I型5 $\alpha$ -reductase)阻害剤SKF105111 (SKF: 40 mg/kg)を行動実験開始の3-6時間前に腹腔内投与した。尚、ドパミントランスポーター阻害活性を有するADHD治療薬メチルフェニデート(MPH)を参照薬として用いた(Fig. 1)。

### (5) 神経化学的解析

#### 海馬内神経細胞シグナリング関連蛋白

情動行動や情動記憶に関わる脳組織である海馬内の神経細胞シグナリング機能に及ぼすSI及び薬物の影響を検討するため、CaMKII $\alpha$ , CREB及びそれらの活性化型であるリン酸化体(p-CaMKII, p-CREB)の発現量をウエスタンブロット法で解析した。

#### 脳内神経ステロイドALLOの測定

一部の発達障害様行動と脳内ALLOとの関連性を検討する為、実験終了後、常法に従ってマウス前脳皮質を摘出し、脳内ALLOを定量した。ALLO量の測定にはAllopregnanolone Enzyme-linked Immunoassay Kit (Arbor Assays, MI, USA)を用いた。

### (6) 統計処理

コントロール群(GH)とSI群間の比較は

Student's t-testを用い、SI群と各薬物処理群の比較はOne-Way ANOVAを用いて行った。各群間の比較には、Student-Newman-Keuls testを用いた。また、3-chamber testにおける各Zoneに対する滞在時間の比較はPaired t-testを用いた。何れの検定も、危険率5%未満で有意差ありとした。

## 4. 研究成果

### (1) SI動物の社会性行動障害に対する抑肝散及び桂枝湯の効果

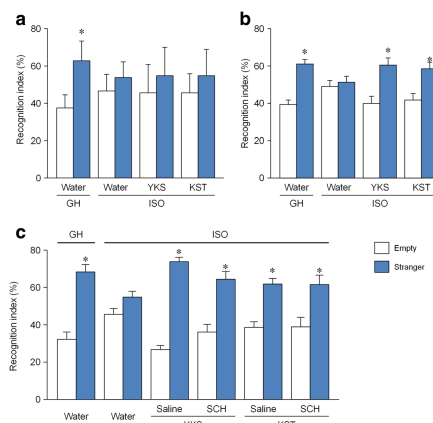


Fig. 2 The effects of YKS and KST on ISO-induced sociability deficits in mice. The time a mouse spent near the stranger and empty chambers was measured in the therapeutic procedure (a), preventive procedure (b) and pharmacological analysis of preventive effect (c). YKS and KST were administered orally at doses of 1523.6 and 2031.8 mg/kg/day, respectively, for 2-3 weeks before the test, and SCH23390 (SCH: 0.2 mg/kg) was injected i.p. 1 h before test. Recognition index consisted of dividing empty exploration time (E) or stranger exploration time (S) by the total exploration time (E or S/E + S). Each column represents the mean  $\pm$  S.E.M. \* $p < 0.05$  vs. the time a mouse spent near the empty chamber.

本研究では、小児に適用される漢方薬として抑肝散及び桂枝湯の社会性行動に対する治療の効果に関し、基本的に酸棗仁湯と同様の実験スケジュールで検討した。その結果、両漢方薬は少なくともSIで誘導される社会性行動の障害には無効であった。

他方、隔離飼育開始時より両漢方薬投与を開始した場合、抑肝散も桂枝湯も何れもSI動物の社会性行動障害に対して有意な改善効果を示すことが明らかとなった。またメチルフェニデートによる社会性行動障害改善効果とは異なり、両漢方薬の予防的な改善効果はドパミンD1受容体拮抗薬SCH23390措置による影響を受けなかった。

### (2) SIで誘導される注意様行動の障害に対する抑肝散及び桂枝湯の効果

水探索試験によりマウスの注意様行動とそれに対するYKSおよびKSTの治療効果及び予防的効果を検討した(Fig. 3)。まず、障害が発症する時より薬物投与を開始して治

療的效果を評価したところ、SI 動物における水探索時間の延長、即ち注意様行動障害に対して YKS のみが改善効果を示した。一方、隔離飼育開始直後より薬物投与を開始して、予防的效果を評価したところ、YKS も KST も何れも有意に注意様行動障害を改善することが分かった。更に両漢方薬の効果はムスカリン性受容体拮抗薬スコポラミン(SCP)投与により抑制された。この結果、両薬物の注意様行動障害に対する予防的效果にコリン神経系の促進が関与することが示唆された。

### (3) SI 動物の恐怖条件付け記憶の障害に対する抑肝散及び桂枝湯の効果

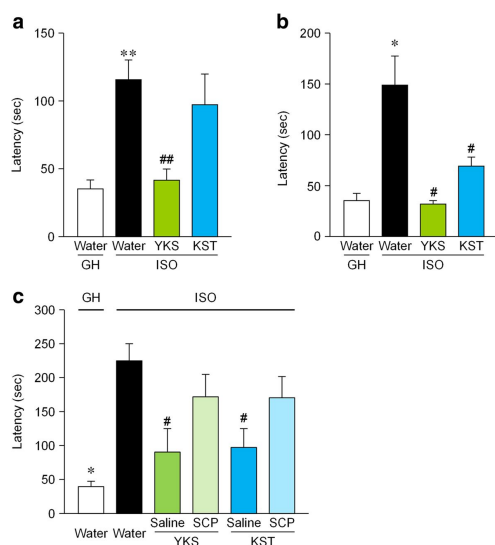


Fig. 3 The effect of YKS and KST on ISO-induced attention deficit-like behavior in mice. The latency of each animal was recorded in the therapeutic (a) and preventive procedures (b) and pharmacological analysis of preventive effect (c). YKS and KST were administered orally at doses of 1523.6 and 2031.8 mg/kg/day, respectively, for 3–4 weeks before the test, and scopolamine (SCP: 0.1 mg/kg) was injected i.p. 1 h before test. Each data column represents the mean  $\pm$  S.E.M. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. GH mice. # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  vs. the saline-administered ISO mice.

SI によって誘導される文脈的恐怖条件付け記憶に対する YKS および KST の治療的效果および予防的效果を検討した。その結果、

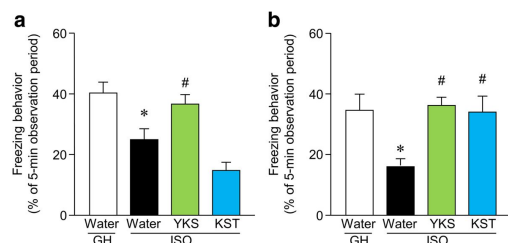


Fig. 4 The effect of YKS and KST on ISO-induced long-term fear memory deficits in mice. The Freezing time of contextual experimental condition was recorded in the therapeutic (a) and preventive procedures (b). YKS and KST were orally given at doses of 1523.6 and 2031.8 mg/kg/day for 5–6 weeks before the test. Each data column represents the mean  $\pm$  S.E.M. \* $p < 0.05$  vs. the GH mice. # $p < 0.05$  vs. the water-administered ISO mice.

先の我々の成績から障害が発症していると予想される時期から投与した場合、YKS のみが文脈的恐怖条件付け記憶の障害を改善した (Fig. 4)。一方、障害が形成される SI 開始初期より投与した場合、YKS と KST の何れも有意に障害を改善した (Figs. 1 - 4)。これらから SI により発症する社会性行動、注意様行動および学習記憶の障害に対し、小児に適用される YKS および KST の早期からの投与は予防的效果を発揮しうることが明らかになった。

### (4) SI で誘導される海馬内神経シグナリング機構の障害に対する抑肝散及び桂枝湯の効果

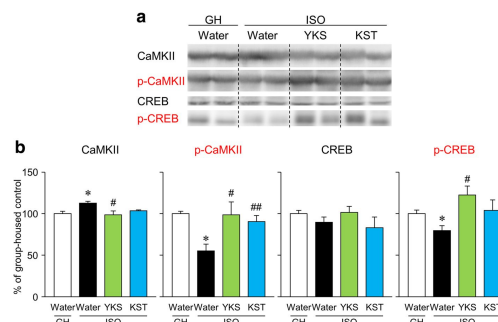


Fig. 5 Effects of YKS and KST on ISO-induced down-regulated CaMKII and CREB phosphorylation in the hippocampus. a) Typical photos indicate the levels of the phosphorylated form of CaMKII and CREB in the hippocampus obtained from GH and ISO treated with water or YKS and KST. The two columns of samples for each group are biological replicates. b) Quantitative comparisons of the levels of each protein in the hippocampus. Each data column represents the mean  $\pm$  S.E.M. obtained from 4 brain samples. \* $P < 0.05$  vs. the GH mice. # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs. the saline-treated ISO mice.

文脈的恐怖条件付け記憶の障害に対する YKS および KST の改善効果の分子機構を解析する目的で、神経可塑性に関わる海馬内神経シグナリング蛋白発現に及ぼす影響を解析した。先に示したように SI により神経可塑性に重要なシグナリング分子である CAMKII および CREB のリン酸化体の発現量低下が誘導されたが、これらの発現レベルは、YKS および KST を早期から予防的に投与した動物では有意に正常レベルまで回復または回復傾向が認められた (Fig. 5)。これらシグナリング分子の発現量の回復と文脈的恐怖条件付け記憶の回復は何れもコリン神経系機能により制御されることを先に示した (Okada et al., Neuroscience 299: 134-145, 2015)。したがって YKS および KST の予防的效果にはコリン神経系が関与する可能性が推察された。

### (5) 社会性行動障害発症における神経ステロイド allopregnanolone の役割

先に我々は SI 動物モデルでは GABA 受容体機能を促進性制御する神経ステロイド

allopregnanolone (ALLO) の脳内生合成が低下し、それが生合成酵素の一つである I 型 5 $\alpha$ -reductase の発現低下に起因することを明らかにしている。

そこで SI によって社会性行動障害の発症する病因として ALLO の脳内レベルの低下が関与する可能性を検証するため、I 型 5 $\alpha$ -reductase の阻害薬 SKF105111 を用い、誘導される行動変化を解析した。その結果、脳内 ALLO レベルを低下させることにより正常マウスでも社会性行動障害や反復的な身繕い行動が発症することを見出した (Fig. 6)。さらにこれらの行動は ALLO を投与し、脳内 ALLO レベルを回復させることにより消失するほか、ADHD 治療薬のメチルフェニデート (MPH) でも回復することを明らかにした。

これらの成績は、脳内 ALLO レベルの低下が社会性障害や反復行動を特徴とする自閉症スペクトラム障害の病因となっている可能性を示す新たな知見を提供する。従って、SI は ADHD と ASD の合併症モデルとしての有用性があり、さらに酸棗仁湯や抑肝散をはじめとする漢方薬の発達障害に対する予防・治療効果の詳細な分子機構を解明するモデルとして利用できると期待される。

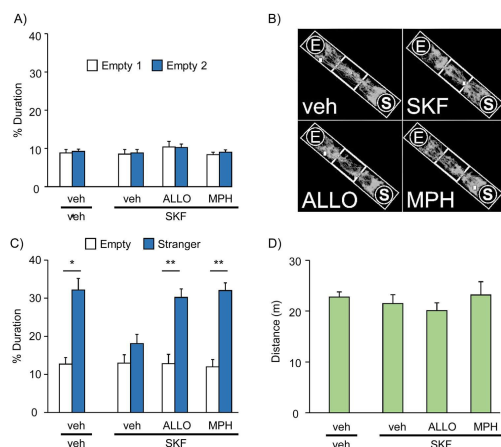


Fig. 6 Reversal of SKF-induced impairments of sociability-related performance by ALLO and methylphenidate (MPH). A: The performance of each animal group in the training trial. B: Typical behavioral traces of each animal group recorded for 10 min in test trails. E and S represent empty and stranger chambers, respectively. C: Summarized social affiliation performance in the test trial. D: Locomotor activities of each group in the test trial. Each data column represents the mean  $\pm$  S.E.M. (n = 7). \*P < 0.05 and \*\*P < 0.01 vs. the empty chamber (paired t-test).

## (6) 結論

発達障害モデルとして用いた隔離飼育マウスでは注意様行動障害だけでなく、社会性行動の障害や恐怖記憶の障害も呈することから、ADHD のみならず、自閉症スペクトラム障害 (ASD) や学習障害 (LD) を含む発達障害の合併症モデルとなる可能性がある。社会性行動と恐怖記憶の障害にはそれぞれ、ド

パミン神経系とコリン神経系の機能低下が関与することが明らかになった。

このモデル動物では、成人の神経精神症状に適用される酸棗仁湯が注意様行動と社会性行動の障害に対して改善作用を示したことから、成人の ADHD 症状の改善には酸棗仁湯が有用である可能性が示唆された。一方、小児に適用される抑肝散は、コリン神経系機能が関与する注意様行動と恐怖条件付け記憶障害に対してのみに治療的改善作用を有することが明らかになった。

他方、SI モデルでは早期より抑肝散のみならず桂枝湯においても発達障害様の症状を改善することが明らかになり、発達障害の新たな予防戦略の構築に寄与できると期待される。また本研究では脳内で産生される神経ステロイド ALLO の産生低下が ASD 症状の発現に関わる可能性が見出され、ALLO 低下モデルが漢方薬をはじめとする ASD 治療薬や予防薬の開発に応用できると期待された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

- 1) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Matsumoto K., Yabe T. DNA methylation of the GC box in the promoter region suppresses transcription of *srd5a1* in the prefrontal cortex, *Neurosci. Lett.* 606: 135–139, 2015 (doi: 10.1016/j.neulet.2015.08.031 ; 査読有り)
- 2) Araki R., Hiraki Y., Nishida S., Kuramoto N., Matsumoto K., Yabe T. Epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB<sub>1a</sub> associated with isolation-induced abnormal behaviors in mice, *Neuropharmacology* 101: 1–12, 2016 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.013 ; 査読有り)
- 3) Fujiwara H., Yaoyu, H., Ebihara K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. Daily administration of yokukansan and keishito prevents social isolation-induced behavioral abnormalities and down-regulation of phosphorylation of neuroplasticity-related signaling molecules in mice, *BMC Complement Altern Med* 17:195, 2017 (doi: 10.1186/s12906-017-1710-7 ; 査読有り)
- 4) Ebihara K., Fujiwara H., Awale S., Fita Dibwe D., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. Decrease in endogenous brain allopregnanolone induces autism spectrum disorder (ASD)-like behavior in mice: a novel animal model of ASD, *Behav. Brain Res.* 334: 6–15, 2017 (doi: 10.1016/j.bbr.2017.07.019 ; 査読有り)
- 5) Fujiwara H., Tsushima R., Okada R., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. Sansoninto, a traditional herbal medicine, ameliorates behavioral abnormalities and

down-regulation of early growth response-1 expression in mice exposed to social isolation stress. *J Tradit Complement Med* 8: 81-88, 2018 (doi: 10.1016/j.jtcme.2017.03.004 ; 査読有り)

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1) 松本欣三, 藤原博典, 韓 垚羽, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, AD/HD 様動物モデルでの病態発症機構と漢方薬作用: 隔離飼育マウスでの検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会シンポジウム, 2015 年 8 月 22-23 日, 富山
- 2) 韓 垚羽, 藤原博典, 岡田亮, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三, 隔離飼育マウスの AD/HD 様行動障害に対する抑肝散および甘麦大棗湯の改善効果の検討, 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015 年 8 月 22-23 日, 富山
- 3) 韓 垚羽, 藤原博典, 岡田亮, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三, 隔離飼育マウスにおける ADHD 様行動の発現とそれに対する漢方薬・抑肝散の効果の検討, 生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015 年 8 月 27-28 日, 千葉
- 4) 荒木良太, 平城陽介, 西田将治, 酒井樹生, 太田圭祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 矢部武士, 発育環境に起因する異常行動と背側縫線核 GABAB1a のエピソードジェネティクス制御の関連性, 第 45 回神経精神薬理学会年会, 2015 年 9 月 24 - 26 日, 東京
- 5) 松本欣三, 韓 垚羽, 岡田亮, 津島遼平, 藤原博典, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, Social isolation rearing of mice, a putative animal model of ADHD, and Kampo medicine. 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015 年 9 月 29 日, 富山
- 6) 藤原博典, 韓 垚羽, 岡田亮, スレス アワレ, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三, Daily administration of keishito prevents social isolation-induced impairments of sociability and attention-related behaviors in mice, 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9-11 日, 横浜
- 7) 海老原健, 藤原博典, 荒木良太, 矢部武, Suresh Awale, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害による社会性行動の低下, 第 67 回日本薬理学会北部会, 2016 年 9 月 30 日, 札幌
- 8) 松本欣三, 藤原博典, 韓 垚羽, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: 隔離飼育マウスの発達障害様行動に及ぼす抑肝散及び桂枝湯の効果, 第 15 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2016 年 10 月 8 日, 京都
- 9) Fujiwara H., Matsumoto K., Repositioning of natural medicine for the preventive therapy of mild developmental disorders, 第 90 回日本薬理学会年会シンポジウム, 2017 年 3 月 15-17 日, 長崎
- 10) Ebihara K., Fujiwara H., Dya Fita Dibwe, Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K., Sex difference in autism spectrum disorder (ASD)-like behaviors caused by allopregnanolone (ALLO) biosynthesis inhibition and distribution of ALLO in the brain, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月 15-17 日, 長崎
- 11) 郭青雲, 藤原博典, 海老原健, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害による社会性行動低下に対する加味逍遥散の改善効果, 第 34 回和漢医薬学会大会, 2017 年 8 月 26-27 日, 福岡
- 12) 松本欣三, 郭青雲, 海老原健, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 藤原博典: 自閉症スペクトラム(ASD)様症状発現における脳内神経ステロイド・アロプレグナノロンの役割と加味逍遥散による発現抑制, 第 16 回日本臨床中医薬学会大会シンポジウム, 2017 年 9 月 23 日, 川越
- 13) 松本欣三: “マウスから学ぶ”こころと記憶の病”と和漢薬, 第 60 回富山県理科教育研究発表会記念講演, 2017 年 11 月 22 日, 富山
- 14) 松本欣三: こどもの心の病と漢方薬: 発達障害の予防治療に向けた伝統薬からの実験的アプローチ, 日中友好病院中薬国際伝統医薬シンポジウム, 2017 年 12 月 2 日, 中日友好病院, 北京
- 15) 藤原博典, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三, 発達障害の予防治療を志向した漢方薬のリポジショニング, 日本薬学会第 138 年会シンポジウム, 2018 年 3 月 26 日, 金沢

#### 6. 研究組織

- (1) 研究代表者 松本 欣三 (MATSUMOTO, Kinzo)  
富山大学・和漢医薬学総合研究所・教授  
研究者番号: 10114654
- (2) 研究分担者 スレス アワレ (AWALE, Suresh)  
富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授  
研究者番号: 00377243
- (3) 研究分担者 堀 悦郎 (HORI, Etsuro)  
富山大学・医学薬学研究部(医学)・教授  
研究者番号: 90313600
- (4) 研究分担者 藤原 博典 (FUJIWARA, Hironori)  
富山大学・和漢医薬学総合研究所・助教  
研究者番号: 10396442