

令和 6 年 9 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09222

研究課題名(和文)更年期女性の外的ストレスに対する精神的レジリエンス曲線の変化に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research about the shift in psychological resilience curve in response to external stress in perimenopausal women

研究代表者

寺内 公一 (Terauchi, Masakazu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授

研究者番号：90361708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ICRマウス卵巣摘出後2週間では、強制水泳試験に見るうつ病様行動の増加は見られなかった。急性期には一過性に抗酸化力が増大することにより、酸化ストレスはむしろ抑制され、ストレスタンパク質の産生も低下する。卵巣摘出後5週間の時点では、副腎皮質ホルモンの産生が亢進し、酸化ストレスの増大、とうつ病様行動の増加が見られる。卵巣未摘出・慢性ストレス負荷群では、副腎皮質ホルモンやストレスタンパク質の産生が亢進する。抗酸化力が低下して酸化ストレスは増大し、うつ病量行動が増加する。卵巣摘出・散発的ストレス負荷群では、副腎皮質ホルモン産生が低下し、抗酸化力の増大・酸化ストレスの低下・うつ病様行動の減少が見られる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外的ストレスと体内酸化ストレスとの関係に対しては視床下部 下垂体 副腎皮質系が関与することが知られている。適度な外的ストレスはコルチゾールを介して体内酸化ストレスを軽減させるが、過剰な外的ストレスは酸化ストレスを増幅させる。外的ストレスが加わった場合に精神症状を発症しやすいか(脆弱性)発症しにくい(レジリエンス)は心理社会的要因に左右されるが、本研究成果はエストロジェンの低下がこの作用曲線(レジリエンス曲線)を変化させ得る可能性を示唆している。今後の詳細な検討により、同程度の外的ストレスを受けた場合に更年期女性がより精神症状を発症しやすい機序を明らかにできる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Two weeks after oophorectomy in ICR mice, there was no increase in depression-like behavior assessed by forced swimming test. In the acute phase, oxidative stress was suppressed by a transient increase in antioxidant potential, and the production of stress proteins was also reduced. At 5 weeks after oophorectomy, corticosteroid production was increased, oxidative stress was increased, and depression-like behavior was increased. In the un-oophorectomized and chronic stress load groups, the production of corticosteroids and stress proteins was increased. Antioxidant potential decreased, oxidative stress increased, and depressive behavior increased. In the oophorectomized and sporadic stress-bearing groups, corticosteroid production decreased, antioxidant potential increased, oxidative stress decreased, and depression-like behaviors decreased.

研究分野：産婦人科学

キーワード：更年期障害 更年期症状 うつ病 うつ症状 酸化ストレス

1. 研究開発当初の背景

閉経前後に女性が経験する器質的変化に起因しない多種多様な症状を更年期症状と呼ぶ。更年期症状は血管運動神経症状・身体症状・精神症状から構成されるが、特に精神症状は多くの更年期症状質問票においてチェックリスト項目の約半数を占める重要な領域である。われわれの更年期外来受診者に関する検討でも、うつ症状・不安症状・不眠症状の有症状率はそれぞれ 58%・58%・60%と高率であり、患者の QOL を著しく低下させている (Terauchi 2014 Evid-Based Compl Alt)。精神症状は更年期女性にとって大きな心理的負担であるばかりでなく、経済的・社会的な損失の原因ともなり、また心血管疾患・骨粗鬆症などこの年代以降の女性にとって重要な生活習慣病の危険因子ともなることが知られており、看過することのできない問題である。

うつ・不安・不眠などの有症状率が周閉経期に増加することは多くのコホート研究の結果から確実視されているが (Freeman 2006 Arch Gen Psychiatry; Bromberger 2011 Psychol Med; Bromberger 2007 J Affect Dis)、その機構は必ずしも明らかではない。生物学的にはエストロゲン低下が直接的に海馬体や扁桃体などにおいてモノアミン量を低下させることにより、あるいは血管運動神経症状を介して、周閉経期の精神症状の原因となるという仮説が有力であるが、エストラディオール (E2)、卵胞刺激ホルモン (FSH) など視床下部下垂体性腺系ホルモンの高低とうつ症状を関連付けようとする多数の疫学的研究の結果は一致せず、未知の機構の寄与も推定されている。

われわれはこれまで、東京医科歯科大学周産・女性診療科更年期外来を過去 20 年間に受診した 1,700 名以上の女性の臨床データを中心に様々な解析を行い、これらの女性における (1) 精神症状の実態 (Terauchi 2010 Climacteric)、(2) 不眠症状・うつ症状・不安症状相互の関連性 (Terauchi 2012 Maturitas)、(3) 精神症状と身体症状との関連 (Terauchi 2013 J Obstet Gynaecol Res; Terauchi 2014 Evid-Based Compl Alt)、(4) 精神症状に対する薬物療法の効果 (Terauchi 2011 J Obstet Gynecol Res; Terauchi 2011 Int J Gynaecol Obstet; Terauchi 2011 Arch Gynecol Obstet; Terauchi 2014 Evid-Based Compl Alt; Terauchi 2014 Menopause) などについての報告を行って来た。最近これらの研究の一環として、更年期症状を有する 40 歳以上 60 歳未満の女性 96 名について、年齢・閉経状態・体組成・血圧・更年期症状・生活習慣等の背景因子の調査を行うと共に、尿中酸化ストレスマーカー 8-OHdG 濃度を測定し、尿中 8-OHdG 高値群・低値群の 2 群における背景因子を比較した。さらに多重ロジスティック回帰分析を行い、尿中 8-OHdG 高値と独立に関連する因子を求めたところ、うつ症状スコア (HADS-D) のみが抽出された (Hirose 2016 BioPsychoSocial Medicine 10:12)。この結果を参考にわれわれはこれまで、平成 27 年度科学研究費基盤研究 (C) 「更年期うつ症状の発症機構における酸化ストレスの関与に関わる基礎的研究」において、更年期うつ症状に関する動物研究モデルとして卵巣摘出 ICR マウスに対する強制水泳試験を選択し、実験を行って来た。先行研究 (Bekku 2006

Psychopharmacology) に基づく実験開始当初の予想では、卵巣摘出マウスでは偽手術マウスに較べてうつ状態を表す無動時間が長くなり、その現象に酸化ストレスマーカーの上昇が並行するものと考えたが、繰り返し動物実験を行ったところ予想に反する結果が得られた。すなわち、植物性エストロジェンフリーの飼料により飼育した雌 ICR マウスに対し 9 週齢で卵巣摘出もしくは偽手術を施行し、2 週間後に強制水泳試験を行った翌日に心嚢穿刺によって得られた血清中の酸化ストレスマーカーに測定を行ったところ、無動時間は同等もしくは卵巣摘出群で短く、抗酸化能を表す BAP は卵巣摘出群で高く、また酸化ストレスマーカーである nitrotyrosine や MDA はむしろ卵巣摘出群で低いことが明らかになった。

2. 研究の目的

本動物実験によって得られた当初の予想に反する結果からは、「強制水泳試験のような外的ストレスを加えた場合に発生する体内酸化ストレスの程度が偽手術マウスと卵巣摘出マウスでは異なる」ことを示している。一般に、いわゆる「外的ストレス」と「体内酸化ストレス」との関係に対しては視床下部—下垂体—副腎皮質系が関与することが知られている。すなわち、適度な外的ストレスはコルチゾールを介してむしろ体内酸化ストレスを軽減させるが、過剰な外的ストレスはかえって酸化ストレスを増幅させる (Aschbacher 2013 Pshychoendocrinology, 図 4)。外的ストレスが加わった場合に精神症状を発症しやすいか (脆弱性 vulnerability) 発症しにくい (レジリエンス resilience) は心理社会的要因に左右されるが、上述の実験結果はエストロジェンの低下がこの作用曲線 (レジリエンス曲線) を変化させ得る可能性を示唆している。この現象をより詳細に検討することにより、同程度の外的ストレスを受けた場合に更年期女性がより精神症状を発症しやすい機序を明らかにできる可能性がある。

3. 研究の方法

平成 27 年度科学研究費基盤研究 C で確立した卵巣摘出 ICR マウスに対する強制水泳試験モデルを用いる。前研究では「うつ病様行動」を評価する目的で手術後 1 回のみ行った強制水泳試験を、外的ストレスのモデルとして時間・頻度などを様々に変化させて卵巣摘出マウスおよび偽手術マウスに施す。手術 2 週間後に心嚢穿刺により採取した血液を用い、前研究で測定した体内酸化ストレス関連パラメータである dROM, BAP, nitrotyrosine, thiol, MDA などに加え、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 軸の指標である CRH, ACTH, コルチゾール等を測定する。外的ストレスの程度によって HPA 軸の影響のもとに

体内酸化ストレスが変動することを示すレジリエンス曲線が卵巣摘出マウスと偽手術マウスによって異なるかどうかを検討する。

4. 研究成果

閉経女性のモデルとして ICR マウスの卵巣を 9 週令で摘出し、2 週間後に強制水泳試験によりうつ病様行動を評価するとともに、血液中の酸化ストレスマーカーにより評価した酸化ストレス状態との関連性について検討した。また、うつ病の発症に関連する血清マーカーの変動についても検討した。その結果、卵巣摘出により強制水泳試験により評価されるうつ病様行動が増加することを確認したが、一方でこれらの症状の変化と酸化ストレスマーカー・抗酸化力・うつ病血清マーカーの変化とは単純には相関していなかった。次に卵巣摘出後に 3 週間にわたり拘束を加え、増加する外的ストレスが卵巣摘出に伴ううつ病様行動・酸化ストレスマーカー・うつ病血清マーカーの変動に影響を与えるか否かについての検討を行った。その結果、現時点では以下の結果を得ている。

- ①卵巣摘出後 2 週間の時点では、うつ病様行動の増加は見られない。
- ②エストロゲン低下後の急性期には一過性に抗酸化力が増大することにより、酸化ストレスはむしろ抑制される。この時期にはストレスタンパク質の産生も低下する。
- ③卵巣摘出後 5 週間の時点では、副腎皮質ホルモンの産生が亢進し、酸化ストレスの増大とうつ病様行動の増加が見られる。
- ④卵巣未摘出・慢性ストレス負荷群では、副腎皮質ホルモンやストレスタンパク質の産生が亢進する。抗酸化力が低下して酸化ストレスは増大し、うつ病量行動が増加する。
- ⑤卵巣摘出・散発的ストレス負荷群では、副腎皮質ホルモン産生が低下し、抗酸化力の増大・酸化ストレスの低下・うつ病様行動の減少が見られる。

これらの知見より、卵巣摘出マウスでは軽度のストレスによりむしろ抗酸化力が増加し、酸化ストレスの増大を防ぎ、うつ病様行動を減少させているのではないかと考え、さらなる検討を行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により研究活動の再編成を余儀なくされ、研究計画を中止するに至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tamami Odai, Masakazu Terauchi, Asuka Hirose, Naoyuki Miyasaka
2. 発表標題 Chronic stress disorients stress response and induces depression-like behavior in ovariectomized mice
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamami Odai, Masakazu Terauchi, Asuka Hirose, Naoyuki Miyasaka
2. 発表標題 Moderate stress improves depressive behavior in ovariectomized mice
3. 学会等名 The 72nd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------