

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790198

研究課題名 (和文) 産後精神病モデルの作成ならびにエストロジェンを介した発症機序の解明

研究課題名 (英文) Development of the animal model for postpartum psychosis and the elucidation of pathogenic mechanisms through estrogen action

研究代表者

長谷 都 (NAGATANI MIYAKO)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：20450611

研究成果の概要 (和文)：産後3週目のラットは、不安様行動、うつ様行動がみられた。これらの行動における変化は、エストロジェンおよびER $\alpha$ 作動薬によってみられなくなった。産後のラットにみられる、不安様行動、うつ様行動のメカニズムに、ER $\alpha$ を介したTrkBやBDNFの発現の変化が関与していることも明らかとなり、本研究は、産後うつならびに産後精神病の動物モデルとしての有用性ならびにER $\alpha$ 作用薬の創薬への可能性を示唆する結果となった。

研究成果の概要 (英文)：We found that primiparous rats at 3 weeks-postpartum showed increased anxiety and depressive behaviors in elevated plus maze (EP) and forced swimming (FS) tests, compared with diestrus nulliparous females. ER $\alpha$ -selective agonist and estrogen displayed anxiolytic and antidepressant effects in EP and FS tests at 3 weeks-postpartum after subcutaneous injection once daily for 4 days. Furthermore, we found a marked alteration in the expression of TrkB and BDNF (brain-derived neurotrophic factor) receptors, and in resultant intracellular signaling of the 3 weeks-postpartums. This raises a possibility that changes of neurotrophin signaling via ER $\alpha$  stimulation are associated with anxiety and depression-like behaviors. In conclusion, we identified an animal model of postpartum psychosis and postpartum depression, which could be employed to develop innovative drugs of ER $\alpha$  stimulant for these diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学

キーワード：生殖生理学

1. 研究開始当初の背景

産後精神病は、出産後の女性にみられる特

定不能な精神病性障害である。その特徴的な症状は、錯乱、失見当、うつ病、躁病、幻覚および妄想などがある。ヒトや齧歯類では、妊娠期には、妊娠が進むにつれてエストロゲンおよびプロゲステロン濃度が上昇し、出産と同時に低下する。ヒトでは、エストロゲンおよびプロゲステロン濃度の低下した出産後 4-6 週間以内に、出産を経験した女性の 0.5%が、産後精神病を発症しているという報告(Seyfried et al., Rev Psychiatry, 2003)がある。また、産後精神病的治療として、エストロゲン補充療法を行うと、症状が軽減したという報告(Ahokas et al., J Clin Psychiatry, 2000)があるが、詳細は明らかではない。産後精神疾患以外の報告でも、統合失調症の女性患者への、エストロゲン補充療法による症状の軽減が、明らかにされている(Periman et al., Biol Psychiatry, 2005)。また、齧歯類でも同様に、エストロゲンの不安行動に対する抗不安作用については、卵巣摘除ラットによるエストロゲンレセプター $\alpha$ および $\beta$  (ER $\alpha$ および $\beta$ )拮抗薬および作用薬を用いた研究(Lunda et al., Endocrinology, 2005)や ER $\beta$ ノックアウトマウスの研究でER $\beta$ が不安行動に関与していることが明らかになっている(Krezel et al., Proc Natl Acad Sci., 2001)。しかし、出産後のマウスおよびラットにおけるエストロゲンの抗不安作用についての報告はなく、作用機序についても明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

産後精神病に対する予防には、出産に伴う内分泌学および神経科学的な変動を検討した上での、発症機序の解明が必要である。そこで、本研究では、産後精神疾患モデルの作成および発症機序の解明を産後の神経内分泌的な変化がヒトと類似しているラットを用いて行う。特に、産後のエストロゲンの低下に着目し、エストロゲンの補充による、産後の不安様行動、うつ様行動および神経回路の変化への影響を検討することで創薬への発展を目的とする。

## 3. 研究の方法

申請者は、既にラットにおける産後の行動解析の結果、産後 3 週間後に驚愕反応、不安行動およびうつ傾向の増加がみられることを、明らかにしている。

(1) エストロゲンおよび ER $\alpha$ の作用薬の抗驚愕、抗不安および抗うつ効果を追加実験により再確認し、プレパルスインヒビションテスト(統合失調症でみられる感覚のフィルター障害の評価)を中心とした行動解析により評価を行う。

(2) 離乳後の母ラットにおける、神経の発達およびシナプスの形成を免疫組織化学的手法を用いて観察する。

(3) 行動解析で、驚愕反応、不安行動およびうつ傾向の増加がみられた産後 3 週間後の母ラットへのエストロゲン投与による、神経の発達およびシナプスの形成へいかなる影響を与え、神経の構造変化による神経回路へ影響を検討する

## 4. 研究成果

(1) ラットを用いた本研究によって、産後に不安様行動、うつ様行動がみられ、これら一連の行動変化は低濃度の 17 $\beta$ -estradiol を 4 日間投与すると、みられなくなることを明らかにした。また、ER $\alpha$ の作用薬を 4 日間投与することでも、同様の効果がみられることから、エストロゲンの抗不安および抗うつ効果は、ER $\alpha$ を介する可能性が出てきた。ER $\beta$ の作用薬では、このような変化はみられなかった(図 1、2)。

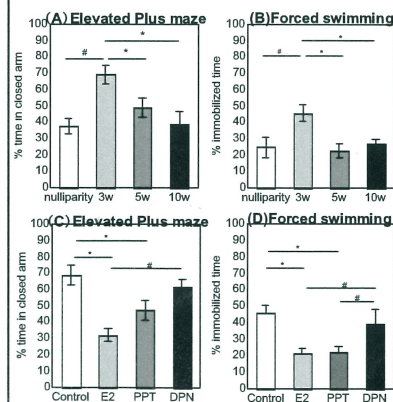


図1 nulliparity (未経産) ラットと比較して、(A)高架式十字迷路および(B)強制水泳で産後3週間後の母ラットで、不安様行動、うつ様行動がみられる。(各群 N=8 #vs.nulliparity (未経産)、\*vs.産後 3w=P<0.05)

図2 エストロゲン(E2)および ER $\alpha$  アゴニスト(PPT)投与にて(C)高架式十字迷路、(D)強制水泳でそれぞれ不安様、うつ様行動の減弱がみられた。(各群N=8 # vs. ER $\beta$ アゴニスト(DPN)、\*vs.産後 3w=P<0.05)

(2) 不安様行動、うつ様行動がみられる産後 3 週目のラット海馬、扁桃体では、脳内神経栄養因子(BDNF)のレセプターである TrkB のタンパク発現量が増加していた。また、産後 3 週目のラット海馬(CA1)、扁桃体(Am)における ER $\alpha$ 免疫陽性細胞数は、性周期が回帰する産後 5 週間目と 10 週間目の非発情期ラットおよび同週齢の非発情期末経産ラットと比較して、有意に少ないことを明らかにし

た。興味深いことにこれら行動の変化の回復がみられる、性周期が回帰する産後5週間目と10週間目の非発情期ラットでは、同週齢の非発情期未産ラットと比較して、CA1、DG、Am および MPOA における ER $\alpha$ 免疫陽性細胞数が多いことを新たに明らかにした(図3)。

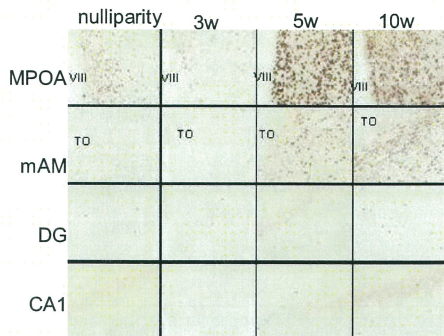


図3 ER $\alpha$ 免疫陽性細胞は、産後のうつ様、不安様行動の回復がみられる産後5週間、10週間でnulliparity(未産)または産後3週間後のラットと比較して、MPOA, mAM, DGおよびCA1にて多く発現している。VIII; third ventricle, TO; Optic tract.

(3) 驚愕反応、不安行動およびうつ傾向の増加がみられた産後3週間後の母ラットへのエストロゲンおよび ER $\alpha$ 作用薬投与によって、(2)の結果である海馬、扁桃体における TrkB のタンパク発現量が増加は、みられない可能性をみいだした。追試を行い、現在確認中である。

以上のことから、産後3週目のラットは、不安様行動、うつ様行動がみられ、そのメカニズムに ER $\alpha$ を介した TrkB の発現の変化が関与していることが明らかとなり、本研究は、産後うつならびに産後精神病の動物モデルとしての有用性ならびに ER $\alpha$ 作用薬の創薬への可能性を示唆する結果となった。

## 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 4 件)

①Funabashi T, Furuta M, Fukushima A, Kimura F

Age- and sex-specific changes in naloxone-induced luteinizing hormone secretion and Fos expression in gonadotropin-releasing hormone neurons of gonadectomized rats. *Neurosci Lett*. 査読あり, 471(3): 2010, 157-61

② Furuta M, Mitsushima D, Shinohara K, Kimura F and Funabashi T

Food availability affects orexin

A/hypocretin-1-induced inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *Neuroendocrinology*, 査読あり, 91(1): 2010, 41-7

③Kajiyama Y, Iijima Y (8人中4番目) Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 査読あり, 34(1): 2010, 159-65

④Furuta M and Bridges R.S

Effects of maternal behavior induction and pup exposure on neurogenesis in adult, virgin female rats. *Brain Research Bulletin*, 査読あり, 80(6): 2009, 408-13

〔学会発表〕(計 6 件)

①古田 都, 二宮 碧, 千葉 秀一, 梶山 優, 柴田 重信, 明間 立雄, 功刀 浩, 離乳後の母ラットにおけるエストロゲンレセプター $\alpha$ の不安様ならびにうつ様行動への関与, 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 2009年9月18日

②Furuta M, Ninomiya M, Chiba S, Kajiyama Y, Shibata S, Akema T and Kunugi H

Anxiolytic and antidepressant effects of estrogen through estrogen receptor  $\alpha$ , but not  $\beta$ , in postpartum rats after weaning pups, The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, Japan, 2009, July 29<sup>th</sup>

③梶山 優, 古田 都, 二宮 碧, 柴田 重信, 功刀 浩

プレドニゾロンによるマウスの行動変化, 第31回日本神経科学大会, 東京, 2008年7月9日

④二宮 碧, 古田 都, 梶山 優, 柴田 重信, 功刀 浩

慢性的社会敗北ストレスによるうつ病様行動と海馬のアポトーシス, 第31回日本神経科学大会, 東京, 2008年7月10日

⑤二宮 碧, 古田 都, 梶山 優, 泉 愛子, 柴田 重信, 功刀 浩

社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物と  
シグマ受容体アゴニストの影響  
第 27 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話  
会、神奈川、2008 年 6 月 21 日

⑥Izumi A, Kajiyama Y, Furuta M, Shiosaka S  
and Kunugi H

Possible anxiolytic effect of quazepam in the  
daytime: behavioral analysis in mice

2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th  
Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan,  
September 13<sup>th</sup>

〔図書〕（計 1 件）

① Furuta M and Kunugi H

Animal Models for Schizophrenia: A Brief  
Overview, Turck (ed.) Biomarkers for Psychiatric  
Disorders, Chapter 7, Springer Science +  
Business Media, 2008, 163-184

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長谷 都 (NAGATANI MIYAKO)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：20450611

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし