

令和元年6月12日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10706

研究課題名(和文)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する基礎的研究

研究課題名(英文) Basic study concerning the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of menopausal depression

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：臨床研究：更年期女性に関する横断的多変量解析によって、多様な背景因子の中で尿中酸化ストレスマーカーと独立に関連する因子がうつ症状の重症度のみであることを見出した。  
基礎研究：当初の予想に反し、卵巣摘出マウスではうつ病様行動の指標である強制水泳試験中の無動時間は短く、血液検査では、抗酸化能を表すBAPは高く、酸化ストレスマーカーであるnitrotyrosineやMDAは低くなることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床研究：更年期女性のうつ症状が酸化ストレスと独立に関連する唯一の因子であることが明らかになった。周閉経期に増加する酸化ストレスが更年期うつ症状の主要な寄与因子である可能性が示唆された。  
基礎研究：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が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Clinical study: We found that the severity of depressive symptoms was the sole factor that was associated with urinary oxidative stress marker concentration in menopausal women using cross-sectional multivariate logistic regression analysis.  
Basic study: Contrary to our expectations, we found that the depression-like symptoms evaluated by forced swim test decreased in ovariectomized mice. Laboratory tests showed that anti-oxidant potential (BAP) was higher, and oxidative stress markers (nitrotyrosine and MDA) were lower, in ovariectomized mice than sham-operated mice.

研究分野：更年期医学

キーワード：更年期うつ症状 酸化ストレス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

閉経前後に女性が経験する器質的变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、エストラジオール (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。

われわれは本研究開始までに、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。その過程で、更年期うつ症状が周閉経期のエストロゲン低下に伴って生じる酸化ストレスによって起こる可能性を示唆する結果を得た。

### 2. 研究の目的

(1) 臨床研究：更年期うつ症状と酸化ストレスとの関係を明らかにする。

(2) 基礎研究：卵巣摘出マウスにおけるうつ病様行動と酸化ストレスとの関連性を評価し、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ついて検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 臨床研究：東京医科歯科大学医学部附属病院周産・女性診療科更年期外来を受診し、研究参加への同意を得た45歳以上60歳未満の女性95人を対象に、年齢・閉経状態・体組成・心血管系パラメータ・身体精神症状の重症度・生活習慣および尿中酸化ストレスマーカー8-OHdG濃度に関する横断的多重ロジスティック回帰分析を行い、尿中酸化ストレスマーカー濃度高値と独立に関連する因子を抽出する。

(2) 基礎研究：9週のICRマウス60頭を、植物性エストロゲンによる影響を排除した飼料を用いて飼育した。卵巣摘出マウスを30頭作成し、sham対照群として30頭を使用した。術後2週目(11週齢)に強制水泳試験を行い、無動の頻度と総時間のデータから、うつ病様行動を評価した。強制水泳試験終了後に卵巣摘出群、sham群のマウスを安楽死させた後に、心臓穿刺による血液採取と子宮の摘出を行った。子宮重量から卵巣摘出術の可否に関する評価を行い、血液検体を用いて酸化ストレスマーカーであるニトロチロシン、カルボニル化蛋白、チオール、過酸化脂質をELISA法で測定した。また、分子シャペロンであるHSP70や脳由来神経栄養因子BDNFについてもELISA法で測定した。

### 4. 研究成果

(1) 臨床研究：尿中酸化ストレスマーカー濃度高値(>25ng/mg creatinine)と関連する因子として体重・BMI・脂肪量・体温・不安症状・うつ症状・アルコール摂取が抽出された。多重ロジスティック回帰分析によって、尿中8-OHdG高値と独立に関連する因子がHospital Anxiety Depression Scaleで評価したうつ症状の重症度のみであることが明らかになった(HADSうつスコア1点あたりの調整オッズ比1.23 [95%信頼区間 1.06-1.45])。

(2) 基礎研究：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比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、植物性エストロゲ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臓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 (図1)、抗酸化能を表すBAPは卵巣摘出群で高く

(図2)、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 (図3) ことが明らかになった。

図 1

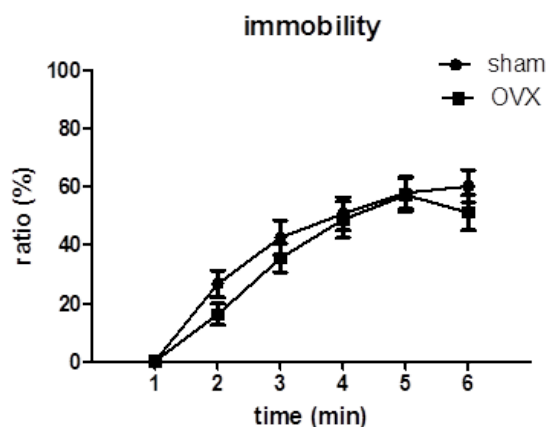


図 2

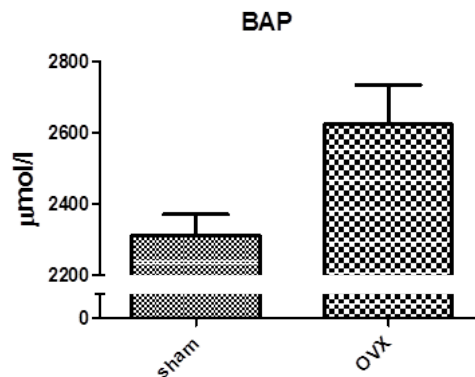
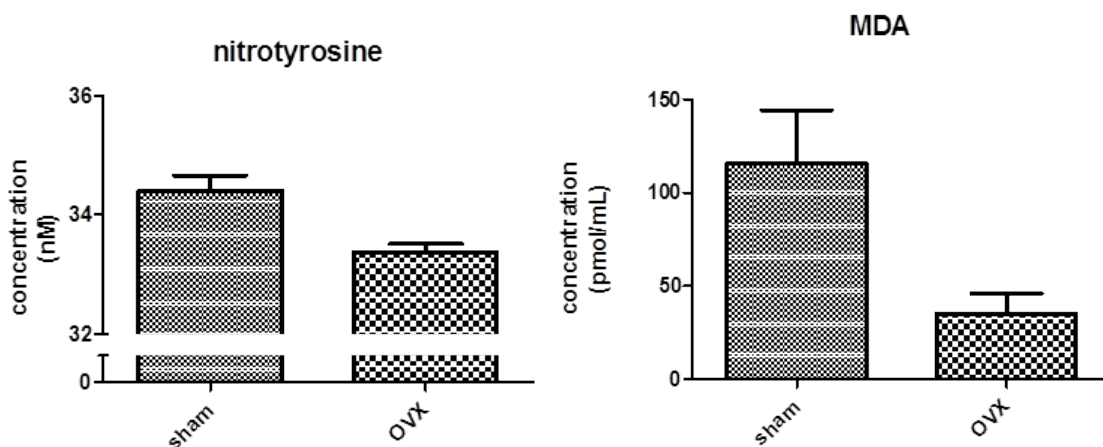
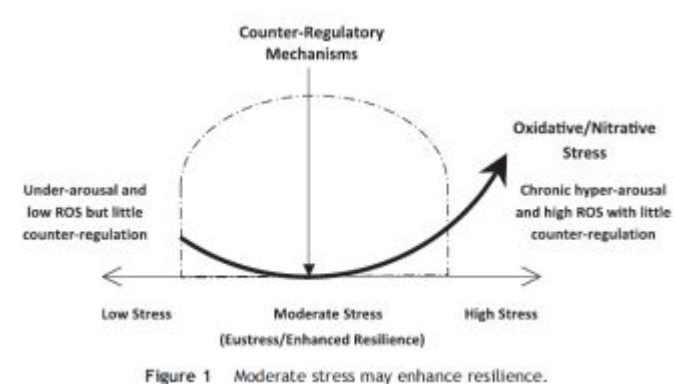


図 3



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 Pshychoneuroendocrinology, 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。

図 4



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Asuka Hirose, Masakazu Terauchi, Mihoko Akiyoshi, Yoko Owa, Kiyoko Kato K, Toshiro Kubota. Depressive symptoms are associated with oxidative stress in middle-aged women: a cross-sectional study BioPsychoSocial Medicine. 査読有 . 10:12, 2016  
<https://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13030-016-0066-4>

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 寺内 公一

ローマ字氏名:( TERAUCHI, Masakazu )

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 大学院医歯学総合研究科

職名: 寄附講座教授

研究者番号(8桁): 90361708

### (2)研究協力者

研究協力者氏名: 廣瀬 明日香

ローマ字氏名:( HIROSE, Asuka )

研究協力者氏名: 尾臺 珠美

ローマ字氏名:( ODAI, Tamami )

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。