

# ニューロステロイドとストレス反応

永井 拓

## Summary

動物にストレスを負荷すると神経ステロイドの脳内含量が変動すること、また、臨床においてうつや不安状態と神経ステロイドの血漿中レベルが相関することから、神経ステロイドはうつ病や不安障害などのストレス関連疾患に関与していることが示唆されている。脳内で合成されるステロイドホルモンは末梢内分泌腺から産生されるステロイドホルモンと区別してニューロステロイドと命名され、新しい神経調節物質として注目されるようになった。一方、生体には、各臓器の内部環境を一定の状態に保ち続けようとする恒常性機構が存在する。このストレスに対する恒常性維持機構は視床下部-下垂体-副腎系(HPA軸)が重要な役割を担っていることが知られている。本稿では、ストレス反応の観点からニューロステロイドの動態、恒常性維持機構における役割および精神疾患との関わりについて解説する。

## Key words

GABA<sub>A</sub> 受容体  
視床下部-下垂体-副腎系  
ストレス●精神疾患●ニューロステロイド

Taku Nagai

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・  
医学部附属病院薬剤部准教授

## はじめに

ステロイドホルモンは、さまざまな細胞に対して生理作用を示すことが知られており、神経系の細胞に対してもその機能の調節に重要な役割を果たしている。その生合成については副腎や生殖腺でよく知られているように、ステロイド合成の最初の代謝産物であるプレグネノロン(pregnenolone; PREG)は、ミトコンドリア内でコレステロールから合成され、PREGからデヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone; DHEA)、プロゲステロン(progesterone; PROG)、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン(allotetrahydrodeoxycorticosterone; THDOC)やアロプレグナノロン(allopregnanolone; ALLO)が合成される(図1)<sup>1)</sup>。これらのステロイドホルモンは、血漿中よりも脳内に高濃度存在すること、また、脳内でコレステロールから新たに合成されることから、脳内濃度は副腎や性腺の機能状態に影響されにくいことが明らかにされている<sup>2)</sup>。脳内で合成されるステロイドホルモンは末梢内分泌腺から産生されるステロイドホルモンと区別してニューロステロイドと命名され、新しい神経調節物質として注目されるようになった。このほかにも、脊椎動物ではサイトクローム(cytochrome) P450 7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ(hydroxylase)によりPREGから7 $\alpha$ -ヒドロキシプレグネノロン(hydroxypregnenolone)が産生されることがウズラを用いた研究で示されている<sup>3)</sup>。本稿では、ス