

目で見えるホルモンと行動

和田 努* / 笹岡 利安**

富山大学 学術研究部薬学和漢系 病態制御薬理学 講師*
富山大学 学術研究部薬学和漢系 病態制御薬理学 教授**

はじめに

女性は男性に比べ、双極性障害を含む気分障害の罹患率が高く、その発症の一因に女性ホルモンであるエストロゲンの影響が示唆されている¹⁾。また、“マタニティーブルー”や“更年期うつ”などはエストロゲンレベルの変動に伴いうつ病が好発することを示している。しかし、更年期うつの治療法として用いられるホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)の治療成績は臨床研究により異なり、必ずしも良好とはいえない²⁾³⁾。さらに、更年期に伴う代謝機能の悪化も二次的にうつ病発症に関わる可能性がある。

I. エストロゲンの中枢性代謝作用

わが国における気分障害患者数は特に閉経期以降女性で顕著に増加することから(図1)⁴⁾、閉経に伴うエストロゲンの減少がその発症に寄与すると考えられる。また、女性は更年期以降に肥満やメタボリックシンドロームの発症が増加するが、これらの代謝疾患はうつ病の危険因子であることがメタ解析において示されており⁵⁾⁶⁾、その機序として代謝ストレスに伴い誘導される神経組織での慢性炎症の寄与が想定されている⁷⁾。

エストロゲンは中枢に作用することで性周期や排卵の制御を担うことから、中枢神経系への作用を有することは容易に理解できる。実際に、エストロゲンは自発運動量や基礎代謝を高め、食欲を低下させる。筆者らは以前、卵巣摘出(ovariectomy; OVX)を行い、高脂肪食(high fat diet; HF)を負荷した閉経肥満モデルマウスに中枢選択的または皮下投与により全身性にエストロゲンを補充し、その代謝機能を解析した⁸⁾。エストロゲンはその中枢性代謝作用により白色脂肪組織の脂肪分解を促進し、褐色脂肪での熱産生量と自発運動量を増加させることで基礎代謝を亢進さ

せ、肝臓では糖新生を抑制した。一方、エストロゲンは末梢組織に直接作用することで内臓脂肪の組織慢性炎症と脂質合成を抑制することを示した(図2)²⁾。

II. 閉経肥満マウスに対する

エストロゲン補充の効果

閉経期の抑うつに対するエストロゲンのHRTの効果が検討により異なる理由として、投薬経路の違いや肥満症の存在が関連すると示唆されている²⁾³⁾⁹⁾。そこで筆者らは閉経肥満(OVX-HF)マウスに対しエストロゲンの一種であるエストラジオール(E₂)を脳室内(ICV)カニューレを用いて持続的に皮下投与(E₂-SC)、または中枢神経に選択的投与(E₂-ICV)し、行動試験により不安とうつ症状に対する改善効果を検証した(図3)¹⁰⁾。マウスは新しい環境で不安により辺縁の領域を好むことから、中心の領域への侵入は不安が少ないことを示唆する。このことを指標として解析するオープンフィールド試験において、OVX-HFマウスは対照マウスと比べ中心領域滞在時間が短く不安状態を示した。これに対し、E₂の末梢および中枢投与は滞在時間の有意な延長を示し、E₂が抗不安作用を示すと考えられた(図4A)。一方、他の不安の行動試験である明暗箱試験ではE₂による有意な抗不安作用は認められなかった。

次に、うつの行動試験を行った。マウスを吊り下げる尾懸垂試験において、マウスの無働時間はうつ症状の指標とされる。OVX-HFマウスの無働時間は有意に延長し、うつ症状を示した。また、E₂の末梢および中枢投与は有意に無働時間を短縮し、抗うつ効果を示した(図4B)。一方、他のうつの行動試験である強制水泳試験においてOVX-HFマウスはうつの表現型を示したが、E₂の中枢投与はうつを改善する傾向を示したものの