

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23530957

研究課題名(和文)女性の感情障害脆弱性の基盤となる神経内分泌機構の検討

研究課題名(英文) A study of neuroendocrinological mechanisms underlying a women's vulnerability to emotional disorders

研究代表者

富原 一哉 (Tomihara, Kazuya)

鹿児島大学・法文学部・教授

研究者番号：00272146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：女性は男性の2倍程度抑うつや不安などの情動障害に罹患しやすく、その発症にはエストロゲンなどの性腺ホルモンが深く関与すると考えられている。我々は、妊娠期に相当する高用量のエストロゲンの長期慢性投与がメスマウスの情動行動を亢進させることを確認した。さらには、ER $\alpha$ アゴニスト投与も高用量エストロゲン投与と同様にメスマウスの不安様行動が増大するが、ER $\alpha$ アゴニストの長期慢性投与は、逆に不安を抑制することも明らかとなった。今回得られた知見は、「マタニティー・ブルー」や「産後うつ」などの女性特有の感情障害の神経内分泌メカニズムの解明に大きく貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Women are more likely than men to suffer from anxiety and depressive disorders, and estrogens are considered to play an important role in the emotional regulation. We demonstrated that the chronic estrogen treatment in higher doses, which were comparable to gestational estrogen levels, enhanced the reactivity of ovariectomized female mice to emotional stimuli. Additionally, the continuous treatment of the selective agonist of ER $\alpha$  increased the anxiety-related behavior, while the treatments of ER $\beta$ -agonist merely suppressed that. These results have important implications for neuroendocrinological mechanisms underlying a women's vulnerability to emotional disorders.

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：エストロゲン 不安障害 情動 産後うつ 受容体選択的アゴニスト マウス 性腺ホルモン 多面的行動解析

### 1. 研究開始当初の背景

女性は男性の2倍程度抑うつや不安などの気分障害に罹患しやすいとされる。また、女性気分障害の多くは、性腺ホルモンの周期的分泌が始まる思春期以降に生じ、多くの女性が月経前にイライラや不安などの精神症状を経験する (Kessler & Walters, 1998; Seeman, 1997)。したがって、エストロゲンなどの性腺ホルモンは、女性の不安やうつ等の感情障害の発現に深く関与すると考えられている。しかしながら、実験的研究では、エストロゲンが不安やうつを抑制するという報告 (e.g. Galeeva & Touhima, 2001; Walf & Frye, 2005)がある一方、逆に促進したという報告 (e.g. Morgan & Pfaff, 2001, 2002)もあり、結果は必ずしも一貫していない。このようにエストロゲンが情動関連行動に及ぼす効果について対極的報告がなされていることの要因のひとつとして、実験で用いられたエストロゲンの用量や作用期間等の方法論的相違が関係していると考えられている。しかしながら、このような方法論的相違が、具体的にエストロゲンの効果をどのように変化させるのかを明示した研究はこれまでなかった。そこで本研究は、まずどのような投与用量や作用期間でどのような効果が示されるのかを確定するため、体系的にエストロゲンの投与手続きを変化させて、メスマウスの情動関連行動の観察を行った。

ところで、エストロゲンが情動関連行動に影響を及ぼす神経内分泌経路については、既にいくつかの検討がなされている。例えば、エストロゲン受容体はセロトニンの起始核である背側縫線核に多く分布しており、またエストロゲンの投与がセロトニン合成に必須の酵素であるトリプトファン水酸化酵素の mRNA を背側縫線核において増加させる (Bethea et al., 1999)。これらのことから、エストロゲンがこの部位におけるセロトニン合成を促進することによって、その抗不安作用を発揮している可能性が指摘されている。また、視床下部におけるオキシトシン受容体の発現調節や視床下部 下垂体 副腎軸 (HPA 軸) 反応性の変化も、エストロゲンの情動関連行動の低減に関与していると考えられている (McCarthy et al, 1995, 1996; Walf and Frye, 2005, 2006)。しかしながら、これらのメカニズムは、エストロゲンの情動関連行動抑制効果の説明には適しているが、逆の情動関連行動増大の説明は困難である。これまでのところ、エストロゲンの情動行動増大効果については、その神経内分泌メカニズムがほとんど検討されていないので、本研究はその解明も目指すこととした。

### 2. 研究の目的

エストロゲンなどの性腺ホルモンは女性の感情障害の発現に大きく関わっていると考えられているが、実験的研究では一貫した結果が得られておらず、またその作用機序も

明確ではない。本研究では、エストロゲンが情動行動の亢進と抑制という対極的效果を及ぼす要因について明らかとし、さらに情動亢進効果をもたらす神経内分泌メカニズムの検討を行った。本研究で得られた知見は、「更年期障害」や「産後うつ」など、女性特有の感情障害の発症メカニズムについて重大な示唆をもたらし、ひいてはこれらに対する効果的治療法の開発に貢献するものと考えられる。

### 3. 研究の方法

卵巣切除メスマウスに対し、様々な用量のエストロゲンを急性および慢性に投与し、エストロゲンが情動関連行動に対して及ぼす用量依存的効果と作用期間の影響を検討した。また、選択的エストロゲン受容体アンタゴニストの慢性投与を行い、情動亢進効果が ER と ER のどちらを介して発揮されるのかを確定した。さらに、セロトニン系や HPA 軸などの活性操作を行い、エストロゲンの情動亢進効果がどのように変化するかを検討した。これらの結果をもとに、エストロゲンの情動関連行動調節における神経内分泌メカニズムに対して、仮説的モデルを設定した。

### 4. 研究成果

(1)高用量の 17 $\beta$ -estradiol の投与は、単回投与であっても、長期慢性投与であっても、open-field テスト、高架式十字迷路テスト、明暗箱往來テスト、条件性恐怖学習課題、驚愕反応課題によって測定されたメスマウスの情動行動を亢進させる効果を発揮し、特にその効果は作用期間が長期であるほど顕著であることが示された (図 1)。一方、低容量のエストロゲン投与では、逆に情動行動が低減する傾向が認められた。また、血中の 17 $\beta$ -estradiol 量を化学発光免疫測定法と LC-MS/MS 法によって定量したところ、情動行動の亢進が認められる高用量の投与では、自然発情周期における発情期よりもむしろ妊娠期に相当する高いレベルの血中 E2 濃度が示され (20~120pg/ml)、逆に情動反応が抑制される低容量投与では、発情期レベルと同等かそれ以下 (5~10pg/ml) の血中 E2 濃度が示された。

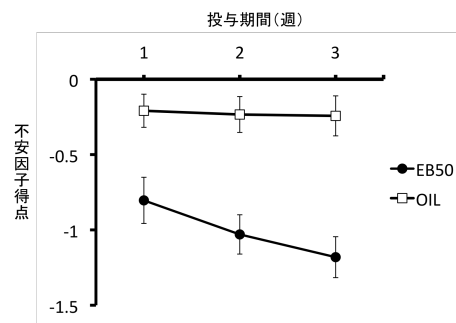


図 1 高用量エストロゲン投与群 (EB50) と

卵巣切除統制群 (OIL) における3つの不安関連行動テストから導かれた不安関連因子得点の変化。EB50 群では投与期間が長いほど不安関連因子得点が低下 (つまり不安が亢進) する。(畑地・富原, 2011 より改変)

(2)情動亢進効果が2つのエストロゲン受容体サブタイプ,ER とER のどちらを介して発揮されるのかを確定するため,17-estradiol に相当する濃度の ER アゴニストとER アゴニストを長期慢性投与し,メスマウスの情動行動を測定した。その結果,ER アゴニスト投与を行った場合には,高用量のエストロゲン投与と同様に,メスマウスの不安様行動が増大する(図2)が,ER アゴニストを長期慢性的に投与したときには,逆に不安抑制効果が認められることが明らかとなった。したがって,エストロゲン長期慢性投与による情動亢進効果は主としてER を介して発揮されるものと考えられる。

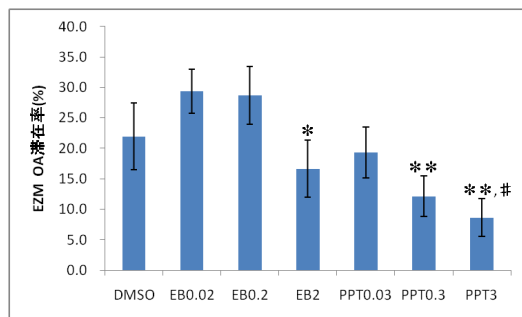


図2 高架式ゼロ迷路の open-arm 滞在率。高用量エストロゲン(EB2)とER 受容体アゴニスト(PPT0.3 と PPT3)の慢性投与では滞在率が低下(不安亢進)した。

(3)さらに,エストロゲンの情動亢進効果はセロトニン受容体活性操作薬の投与によっても影響を受けず,一方副腎除去により減衰することも示されたため,ストレス対処の神経内分泌反応系である視床下部 下垂体副腎軸 (HPA 軸) がエストロゲンの情動亢進メカニズムに関与している可能性が高い事が示唆された。

## 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 2件)

Sano, K., Tsuda, M.C., Musatov, S., Sakamoto, T., and Ogawa, S. Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor  $\alpha$  in the medial amygdala, medial preoptic area, and ventromedial nucleus of the hypothalamus on the sexual and aggressive behavior of male mice. *European Journal of Neuroscience*, 2013, **37**, 1308-1319. (査読有) DOI

10.1111/ejn.12131.

畑地温子・富原一哉 メスマウスの不安関連行動における長期エストロゲン投与の用量依存的効果 動物心理学研究, 2011, **61**(2), 155-167. (査読有) DOI 10.2502/janip.61.2.3

[学会発表](計 12件)

富原一哉・大川卓也 エストロゲン受容体サブタイプ選択的活性化がメスマウスの情動行動に及ぼす効果 日本行動神経内分泌研究会(JSBN)第4回関西支部勉強会 2014年3月22日 京都橘大学(京都市)

小川園子 脳に働くホルモンと環境要因による社会行動の調節 第25回日本発達心理学会シンポジウム「社会行動の発達を司る脳の働き・ホルモンの働き:行動神経内分泌学研究の最前線」(招待講演) 2014年3月21日 京都大学(京都市)

大川卓也・富原一哉 女性ホルモンによる情動調節メカニズムの解明 -エストロゲン受容体サブタイプの機能的相違について- 九州心理学会第74回大会 2013年11月17日 琉球大学(沖縄県中頭郡西原町)

小川園子 情動・社会行動の性差 第66回日本自律神経学会大会シンポジウム「ストレス応答と性差:動物実験からヒトまで」(招待講演) 2013年10月25日 愛知県産業労働センター ウィンクあいち(名古屋市)

大川卓也・富原一哉 メスマウスの情動調節におけるエストロゲン受容体- $\alpha$ の役割 日本動物心理学会第73回大会 2013年9月15日 筑波大学(つくば市)

大川卓也・富原一哉 性腺ホルモンによるメスマウスの不安様行動調節 九州心理学会第73回大会 2012年11月10日 鹿児島大学(鹿児島市)

富原一哉 メスマウスの驚愕反応と prepulse inhibition に及ぼすエストロゲンの効果 日本動物心理学会第72回大会 2012年5月12日 関西学院大学(西宮市)

富原一哉 エストロゲンの双極的情動調節 第17回「性と生殖」公開シンポジウム(招待講演) 2011年12月4日 早稲田大学(東京都)

松本結,富原一哉 メスマウスの文脈的恐怖条件付けに対するエストロゲンの用量依存的効果 日本動物心理学会第71回大会 2011年9月9日 慶応義塾大学(東京都)

小川園子 ステロイドホルモンと行動 日本動物心理学会第71回大会 ワークショップ「脳とホルモンの行動学」 2011年9月8日 慶応義塾大学(東京都)

富原一哉 エストロゲンと情動 日本動物心理学会第71回大会 ワークショップ「脳とホルモンの行動学」 2011年9月8日 慶応義塾大学(東京都)

富原一哉 摂食障害に伴う情動症状と工

ストロゲン 第 15 回日本摂食障害学会学  
術集会大会シンポジウム(招待講演)「摂食  
障害の病態研究の進歩」 2011 年 9 月 3 日  
城山観光ホテル(鹿児島市)

〔図書〕(計 1 件)

富原一哉 2012 雌の性を科学する 斎  
藤徹編著 『性をめぐる生物学 ～ネズミ  
から学ぶ～』 第 3 章 83-120. アドスリ  
ー .

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

富原 一哉(TOMIHARA KAZUYA)  
鹿児島大学・法文学部・教授  
研究者番号:00272146

### (2)研究分担者

小川 園子(OGAWA SONOKO)  
筑波大学・人間総合科学研究科・教授  
研究者番号:50396610