

## 女性の情動関連障害への脆弱性に対する性腺ホルモンの関与

大川あゆみ・富原一哉

**The role of gonadal hormones in women's vulnerability to affective disorders**

OKAWA, Ayumi and TOMIHARA, Kazuya

**Abstract**

Affective disorders are characterized by a significant dysfunction of controlling a person's emotional state or mood, inducing social maladjustment. Because women have approximately twice the risk for these disorders than men and the risk increases during peri-menstrual, pregnant, and menopausal periods, it is considered that gonadal hormones, such as estrogen and progesterone, are involved in women's vulnerability to the disorders. In this review, we focus on the risk factors of women's typical affective disorders and discuss the neuroendocrinological mechanisms regulating them. Many studies have provided evidence that the limbic system, including the amygdala and hippocampus, play an important role in regulating the emotional state, and that the GABAergic and monoaminergic neurotransmitter systems and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis are involved in the neurobiology of affective disorders. In addition, the brain areas involved in emotion are rich in estrogen receptors (ERs) and estrogens influence the functions of the neurotransmitter and neuroendocrine system. Especially, the distinct roles for two ER subtypes, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , in HPA axis activity may be responsible for the development of women's vulnerability to affective disorders. Understanding this crucial mechanism will help provide a prophylactic and therapeutic preparation for women specific affective disorders.

**Keywords** : estrogen receptor, anxiety, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, depression, serotonin

**要旨**

情動障害とは、情動機能がうまく働かず社会的な不適応が生じる障害であり、自殺との関連が高く、それらの疾患に対する施策やメカニズムの解明が求められている。また、その発症率は女性が男性の約2倍であり、月経関連症候群や産褥期精神障害など女性特有の情動関連障害も存在することから、女性は情動関連障害に対して脆弱性が高いと考えられている。そこで本論文では情動関連障害の発症要因とその神経内分泌メカニズムについて概観し、女性の情動関連障害への脆弱性に対するそれらの影響を考察することとした。

まず、女性の情動障害の発症要因としては、遺伝要因、女性特有のライフイベント、性腺ホルモンの関与などが考えられる。しかし、性腺ホルモンの影響は遺伝的要因の主要な発現経路の一つであり、女性特有のライフイベントも性腺ホルモンの変動時期と連動することから、エストロゲンやプロゲステロンといった性腺ホルモンを中心にしてこれらが相互作用していると考えられる。

次に、女性の情動関連障害発症メカニズムを明らかにするために、性腺ホルモンと情動調節の神

経解剖学的機構，神経化学的機構，ストレス反応の神経内分泌学的機構との関係を考察した。例えば，性腺ホルモンの投与は，扁桃体や海馬の構造や活性を変化させ，また，GABAやセロトニンなどの神経伝達物質の合成や受容体の発現を変化させることが示されている。さらに内分泌的ストレス反応を司る視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系にも性腺ホルモンは影響を与え，ストレスに対するこの系の反応性を変容させる。

このように性腺ホルモンが情動を司る脳・神経機構と強く関係することについては多くの報告がなされているが，その機序についての解明は未だ十分とはいえない。今後，これらの疾患の予防・治療に有効な知見を得るためにも，さらに情動調節を媒介する各要因とそのメカニズムの解明に注力していく必要があると考えられる。

キーワード：エストロゲン受容体，不安，視床下部-下垂体-副腎軸，抑うつ，セロトニン

## はじめに

厚生労働省は2011年の地域医療の基本方針である医療計画に，これまで重点的対策が必要としてきた，がん，脳卒中，心臓病，糖尿病の4大疾病に新たに精神疾患を加え，5大疾病として対策する方針を出した（時事通信社，2011）。この背景に，精神疾患患者数が12年間増加し続けていることや，精神疾患の患者数が4大疾病の中でも最も患者数の多い糖尿病患者を大きく上回っていることがある（厚生労働省，2008，2011；加我，2011）。また，自殺者の90%が自殺の直前に何らかの精神疾患の診断が可能な状態であったことや，精神疾患の中でもうつ病などの気分障害がその大部分を占めることから（厚生労働科学研究，2009），それらの精神疾患に対する施策やメカニズムの解明が求められている。

ところで，女性は男性と比べて情動関連障害の発症率が2倍と高くなっており，さらに女性に特有の情動障害がみられることから，情動関連障害に対して脆弱であることが知られている（Kessler，1994）。そこで本論文では情動関連障害の発症要因とその神経内分泌メカニズムについて概観し，女性の情動関連障害への脆弱性に対するそれらの影響を考察することとする。

## 1. 情動の定義と情動関連障害

女性に特有の情動関連障害の特異性について考察するためには，まずその前に，一般的な情動関連障害の特徴について理解しておく必要がある。そこで本論では，情動そのものの適応的機能と，その機能が障害されることによって生じる問題について概観することから始めることとする。

### (1) 情動とは

情動については様々な研究者が異なる定義を行っている。たとえば，梅本（1994）は，情動を「特定の事物，事象に触れることによって，身体的，精神的存在としての自己が脅かされたり，勇気づけられたりしたときに生じる心」としている。また，森（2002）は，喜びや怒り，恐怖のように「主に外界の刺激により急激に生じる，表情や行動の変化，発汗や心悸亢進，血

圧上昇など種々の身体的随伴現象を伴う、一過性の強い要素」を情動とし、Damasio (2003) は「英語の ‘emotion’ という言葉が表しているように、動作または動きであり、外に現れるもの」、「対象や事象に対する身体反応であり、生命調節の基本的なメカニズムの一部」(田中(訳) 2003) と表している。これらに共通するのは、情動は単なる心的状態ではなく、生理的反応や特異的な行動パターンを伴って成立するものであると考える点である。

また、情動は、悲しみや恐怖、驚き、狼狽、怒り、不安、胸苦しさ、羞恥、泣くなどの不快なもの、喜びや希望、笑いのような快のものに分けられ(梅本, 1994)、それぞれ生存に有利な行動をとるために働く。例えば、捕食動物との遭遇など、身に危機が及びそうなときに生じる不快な感情は、生命の危険を避ける行動の動機づけとなり、子や異性へ愛着を示すというような快感情は繁殖に有利な行動への適応的な動機づけとなる。同時に、刺激に対する身体的反応も状況に応じた適切な行動を起こす準備となる(尾仲, 2010)。このように情動は、刺激に適応的に対処するための機構であるといえる。

## (2) 情動関連障害

情動の障害とは、状況に合わない感情表出や、些細なことに怒ったり、泣いたりしてしまう反応性の亢進、反対に、大きな出来事に対しても情動的な変化が生じない感情喪失など、いずれも情動を誘起する刺激状況ではっきりとした情動を示さないか、不適切な情動を示すといった情動の混乱が生じることである(遠藤・森, 1996)。つまり、情動関連障害とは状況に応じた適切な情動が体験されずに、行動や感情表出が状況に対応できないために社会的な不適応が生じることと言える。

このような情動関連の障害は、統合失調症や気分障害、不安障害、人格障害などの精神疾患の症状にみられる(大東, 2006)。これらの精神疾患の中でも、特にその中核症状に情動機能の障害が認められるものはうつ病などの気分障害と不安障害である。厚生労働省(2011)の患者調査によると、近年の日本においてこれらの精神疾患の患者数は大幅に増加しており、不安障害の生涯有病率は9.2%、うつ病の生涯有病率は3~7%と、精神疾患の中で最も高くなっている。そこで、本論においては精神疾患の中でも特に不安障害と抑うつに着目して情動障害について考えることとする。

## (3) 不安障害

個体が生命の危機にさらされた場合に不安や恐怖といった情動が生じる(深田ら, 2000)。不安とは対象の定まらない恐怖感のことで、交感神経の興奮や筋緊張の亢進を伴い、また、落ち着きのなさや焦燥感などを生じさせる(山鳥, 1994)。一方、恐怖は有害事象が特定され、その到来が予測できる事態に対する反応である(山鳥, 1994)。不安も恐怖も嫌悪刺激や危険な事態から逃避したり、それを事前に回避したりする行動の動機づけとなるため、適度に生じる範囲では適応的といえる。しかしながら、正常機能が破綻してしまうほど強い不安が生じると、それは不安障害と呼ばれ、精神的な緊張が高まり、日常的な出来事に対して過剰な生理反応が生じ、その場にあった適切な行動がとれない、もしくは心理的な苦痛が生じることとなる(山口, 2011; Pinel, 2005)。

アメリカの精神医学会 (American Psychiatric Association ; APA) が定める診断基準である DSM5によると、不安障害は「分離不安障害 (Separation Anxiety Disorder)」、 「選択的緘黙 (Selective Mutism)」、 「特定の恐怖症 (Specific Phobia)」、 「社交不安障害 (Social Anxiety Disorder)」、 「パニック障害 (Panic Disorder)」、 「広場恐怖 (Agoraphobia)」、 「全般性不安障害 (Generalized Anxiety Disorder)」に分類され (APA, 2013)、 恐れや心配といった不安感と、 高血圧や呼吸困難、 不眠、 内分泌機能変化といったストレス反応をもたらす (Pinel, 2005)。 先述したように、 その反応は状況や程度が適切であれば問題はなく、 むしろ適応的であるが、 本人が強い苦痛を感じたり、 それを回避しようと家からほとんど出られなくなったりすると、 社会的・職業的に支障が生じ (遠藤・森, 1996)、 本人の生活が成り立たなくなるという点で大きな問題である。

#### (4) うつ病性障害

抑うつは気分としての「抑うつ気分」と症状のまとまりとして「抑うつ症候群」、 疾患としての「うつ病」と3つの意味がある (坂本, 1998)。 抑うつ気分は悲しい、 憂うつ、 ふさぎこんだといった気分のことをいい、 抑うつ症候群は、 抑うつ気分に加え、 興味や喜びの喪失や食欲や睡眠の変化、 自殺念慮などの関連症状の持続を指す (坂本, 1998 ; 森田, 2011)。 うつ病は DSM5の「うつ病性障害 (Depressive disorders)」、 DSM- IVの「大うつ病性障害 (Major depressive disorders)」 (APA, 2013) にあたり、 抑うつ症候群のために社会的機能が障害されるか、 著しい苦痛を生じる状態で、 重症の場合、 被害妄想や自殺念慮が生じることとされる (APA, 2013 ; 佐藤, 2010)。

DSM- IVで「気分障害 (Mood disorder)」とされていた「大うつ病性障害」と「双極性障害」は DSM-5から「うつ病性障害」と「双極性障害」が各カテゴリとしてわけられた (APA, 2013)。 うつ病性障害の下位分類は「破壊的気分調節不全障害 (Disruptive Mood Dysregulation Disorder)」、 「大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder)」、 「持続性うつ障害 (Persistent Depressive Disorder)」、 「月経前不快障害 (Premenstrual Dysphoric Disorder)」とされている (APA, 2013)。

これらのうつ病性障害の中核症状は悲しみ、 絶望感、 喜びや興味の減退であり (金, 2006)、 意欲の低下がみられるため、 症状が進行すると必要最低限の身支度さえできなくなり、 さまざまな面で支障が出てくる (遠藤・森, 1996)。 また、 考えがまとまらず、 考えることのすべてが自分を責めるほうへ向いてしまうため、 自分を追い込み、 ひどいときは自殺にいたることもあり (遠藤・森, 1996)、 深刻な問題につながる障害である。

#### (5) 女性の情動関連障害

2つの情動関連障害についてみてきたが、 先に述べたようにこれらの障害の発症には性差が存在することが多く報告されている。 例えば、 Kessler (1994) らのアメリカ合衆国での調査によると、 不安障害の生涯有病率は男性で19.2%、 女性では23.9%、 抑うつの生涯有病率は男性で12.7%、 女性は21.3%と、 女性は男性の約2倍の有病率となっている。 日本における厚生労働省 (2008) の患者調査の結果でも同様に、 いずれの障害もその発症率は女性が男性の約2倍

であることが明らかとなっている。

また、患者数が多いというだけでなく、女性に特有の情動障害も知られている。月経周期が発症の誘因、症状の形成、予後に関連していると考えられる疾患や症候群は、当然のことながら女性特有であり、月経関連症候群（MRS）と呼ばれている（中山ら、2003）。MRSには、月経前症候群（PMS）や月経前不快気分障害（PMMD）、月経周期に一致した周期性精神病などに分類され、この他にも、女性特有の情動障害として周産期に見られる産褥期精神障害や、閉経前後に起こる更年期障害などがある（中山ら、2003）。

月経に一致した周期性精神病は第二次性徴のころから幻覚・妄想、感情障害、不安などを呈する障害が生じ、その発症時期によって、初経以前は初経周辺症候群、初経直後の黄体期に一致する思春期周期性精神病、月経周期が安定してきたころに生じる周期性精神病がある（中山、2004）。またPMSは精神症状とともに身体症状も呈する障害で、PMDDは、PMSの患者のうち2～8%にみられる重症型で、易怒性や衝動性が制御不能感を伴って生じる精神症状を中心とする（甲村、2011；中山、2004）。

一方、産褥期には産褥期精神障害や産後うつ、マタニティブルーなどがみられることがある（松岡、2006；中山、2004）。産褥期精神障害は幻覚・妄想状態や錯乱状態、多動、話にまとまりがないなどの症状があり、自殺に至ることもある（松岡、2006）。マタニティブルーとは、産後3～4日に発症しやすい涙もろさ、不安、抑うつ気分、軽い知的能力の低下、集中困難などを主症状とする一過性の軽い抑うつ状態で、うつ病に移行する場合もある（原田ら、2005）。そして、出産後に生じる精神障害は、通常の月経周期が再開するまでの周期性分泌の不安定期に出現するとされている（中山、2004）。

更年期は性的成熟状態と卵巣機能が消失する老年期をつなぐ期間で、この時期には顔面のほてりやのぼせ、心悸亢進といった血管運動神経症状を中心とする更年期障害がみられ、不眠やめまいなどの精神神経症状も見られる（安井ら、2000）。また、憂うつ感や、無力感、疲れやすさを感じるなど、更年期うつと呼ばれるうつ病の症状を呈することがある（中山、2004）。

このように、情動関連障害が個人の生活に与える影響は大きく、治療や予防などの対策を考える上で、その発症に関わる要因やメカニズムを知っておくことは重要である。そこで、それらの発症にかかわる要因やメカニズムについて概観し、特に女性の情動障害への脆弱性についての関連を考察することとする。

## 2. 情動関連障害の発症に影響する要因

### (1) 遺伝

人において遺伝的要因の関与を調べる際には家族研究や双生児研究が行なわれる。不安障害においては、その発症が同一家族内に患者が集中していることが確認されている（Noyes et al, 1987）。また、感情障害も、近親者に感情障害患者がいる場合はそうでない場合よりも2～3倍発症しやすいとされる（Sullivan et al, 2000）。さらに、これらの情動障害の発症の一致率は、二卵生双生児よりも一卵性双生児の方が高いことが示されている（Kendler et al, 1998；MacKinnon, 1997）。これらの結果から、情動障害の発症には遺伝的な要因が強く関与すると

考えられている。また、それらの疾患の遺伝率には性差があり、例えば大うつ病の遺伝率は男性が29%、女性では42%と高くなっている。この事実は、情動関連障害の性差に遺伝的要因が関与し、同時に女性には遺伝的に規定された特有の危険因子が存在する可能性を示唆するものと言える (Kendler et al, 2006)。

## (2) ストレスを伴うライフイベント

遺伝のように、生得的な要因だけでなく、外的な要因もまた、情動障害の発症には関与している。情動障害を引き起こすきっかけとなる主な要因として日々の生活の中に存在する多種多様なストレスの影響が指摘されている (北, 2010)。生活の中のストレスには、人間関係に関わるものや、人との出会いや離別、職場トラブル、不況、災害などの心理・社会的因子、化学物質や環境ホルモンなどの化学的ストレス、病原菌や花粉などの生物的ストレス、騒音や振動、気象変動などの物理的ストレスと多種多様なストレスが存在する (二木, 2004)。中でも情動関連障害の発症では、離婚や家族の死、大きな病気など負のライフイベントのような心理的なストレスがきっかけとなることが多く、特にうつ病発症前の1年間には、それらの負のライフイベントが約70%の患者にみられることが報告されている (夏目ら, 2007; 田代ら, 2005; 秋山・齋藤, 2006)。

また、大うつ病を引き起こすライフイベントも男女に違いが認められる。女性は男性よりも幼少期に両親から得られた温もりが最も大うつ病の発症に大きく影響し、さらに離婚の経験や婚姻に対する満足度といった対人関係の問題が大うつ病の発症に影響するとされている (Kendler, 2014)。一方で、男性では財政や職業など生活上の問題においてストレスを感じるようなライフイベントがより大うつ病の発症に影響し、女性よりも過去1年といった近い出来事の影響を受けやすいことが示唆されている (Kendler, 2014)。さらに、妊娠や出産は女性に特有のライフイベントであり、希望や喜びをもたらす一方、不安を随伴しやすく、危機的場面になりうるとされている (原田ら, 2007)。このようなライフイベントとそれに伴うストレスの性差は、女性の情動関連障害に対する脆弱性に強く関与すると考えられる。

## (3) 性腺ホルモン

男女では、性腺ホルモンの分泌パターンとその機能的役割に大きな性差があり、これも情動関連障害の性差の形成に関与すると考えられている。

男性では性腺ホルモン分泌に大きな周期的変化は認められないが、成人期の女性ではほぼ1カ月単位のホルモン変動である月経周期がみられる (中山, 2004)。月経周期は脳の視床下部、下垂体および卵巣からのホルモンがフィードバック機構を保ちながら分泌されることで形成される (秋元ら, 2009)。視床下部からゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) が分泌され、下垂体から分泌される卵巣刺激ホルモン (FSH) と黄体化ホルモン (LH) の放出を促進する (秋元ら, 2009)。FSH は卵巣を刺激し、エストロゲン分泌を促進し、LH が急激に大量放出されることで排卵の引き金となる (秋元ら, 2009)。卵巣から分泌されるホルモンには、エストロゲンの他にプロゲステロンがある。エストロゲンは排卵前の卵胞期に増加し、子宮内膜を増殖させ、一方プロゲステロンは排卵後から月経前の黄体期に増加し、子宮内膜の分泌を促進

させ脱落膜を形成させる（秋元ら，2009）。そして，排卵期に受精が成立すると，妊娠を維持するためにプロゲステロンの上昇がみられ，妊娠中期から後期にかけてエストロゲンも上昇し，産褥期は妊娠期に増加したプロゲステロンとエストロゲンの急激な減少がみられる（中山，2004）。さらに，更年期はそれまで規則的に分泌されていた女性ホルモンが不規則になり，性腺ホルモンの衰退とそれに対する LH や FSH の上昇がみられる（中山，2004）。

エストロゲンの低下は女性に特有の情動関連障害の発症時期と一致する。例えば，更年期の女性には，卵巣機能の低下によるエストロゲン分泌の低下の影響で月経異常や顔面のほてり，不眠，憂うつなどの症状が生じるとされている（安井ら，2000）。このような更年期障害の女性にはエストロゲン単独，もしくはエストロゲンにプロゲステロンやその合成誘導体であるプロゲステチンを加えたホルモン補充療法が行われている（Dennerstein et al, 2003；坂本，1994）。実際に，エストロゲンのホルモン補充療法を受けたうつ病の女性は全面的，もしくは部分的な治療効果を得ている（Review by Ancelin et al, 2007）。閉経後の更年期うつを発症している女性に対して実験的にエストロゲン処置を行った実験では，エストロゲン処置をされた女性は偽薬を処置された女性と比較してうつ様症状が改善された（Schmidt, 2000；Soares, 2001）。また，動物実験では，エストロゲンの投与が，情動関連行動に影響することが報告されている。例えば，卵巣摘出メスマウスに10日間のエストロゲン慢性投与を行った実験では，不安が低いことの指標とされる高架式十字迷路におけるオープンアーム侵入率や，オープンフィールドにおける中央部滞在率が減少し，不安が亢進することが示された（Morgan & Pfaff, 2001）。しかし，卵巣摘出メスラットにエストロゲン単回投与を行い，48時間後に行動テストを行った実験では，不安関連行動は増加し，不安が抑制される対照的な結果となった（Walf & Frye, 2005）。さらに，卵巣摘出メスマウスに用量の異なるエストロゲンを10日間慢性投与した実験では，高用量の投与の場合は不安亢進，低用量の投与の場合は不安抑制と，用量によって異なる結果が生じており（Tomihara et al, 2009），高用量エストロゲンの慢性投与に関してはその期間が長期化するほど不安亢進作用が高まることが示されている（畑地・富原，2011）。つまりエストロゲンの情動調節はその期間や用量など投与方法によって対極的な作用をもたらすことが示唆されており，ホルモン変動に影響されて女性の情動機能にも多様な作用をもたらす可能性がある。一方，月経前症候群の症状はプロゲステロン優位になる黄体期に生じるとされており（中山，2004），PMS は特に黄体期の最後の週に不安やいらいらを呈し，PMMD は黄体期後半に著しい不安や抑うつ気分や緊張がみられるが，月経がはじまると消失する（上野，2005）。また，ホルモン補充療法中の閉経後の女性にプロゲステロンの追加を行った場合や長期的なプロゲステロン補充療法を行った場合に PMDD のような症状が生じることや（Bjorn et al, 2000；Andreen et al, 2003），実験的に更年期の女性に濃度の異なるプロゲステロンを補充した場合に通常ホルモン補充療法より高いレベルのプロゲステロンを投与された女性でネガティブ感情が増加すること（Andreen et al, 2005）などが報告されている。これらのことから，プロゲステロンの上昇が月経前症候群の情動症状の亢進に関与していると考えられる。

一方，動物を用いた実験的研究では，プロゲステロンの情動調節効果がもう1つの性腺ホルモンであるエストロゲンによって影響を受けることが示されている。例えば，卵巣摘出後，プロゲステロンを投与したマウスは，高照明下での高架式ゼロ迷路におけるオープンアーム侵入

回数や滞在時間が増加し、不安が抑制される傾向にある (Mora et al, 1996)。しかし、プロゲステロンの投与後にエストラジオールを投与すると、オープンアームへの滞在時間は減少し、プロゲステロンの不安抑制作用は阻害される (Mora et al, 1996)。また、エストロゲンのみ投与したマウスに比べて高架式ゼロ迷路のオープンアーム滞在時間が短く、不安が亢進していたと考えられる (Galeeva & Tuohimaa, 2000)。これらのことから、プロゲステロンによる不安の調節はエストロゲンの有無によってその効果の方向性が変化すると考えられる。

#### (4) 要因間の相互作用

ストレスは情動障害発症の主要な要因とされているが、同じ状況に置かれれば誰でも必ず情動障害を発症するわけではない。遺伝的素因としてストレスへの脆弱性持っている場合や、ある特定のホルモン状態の時にのみストレスに対して脆弱になるなど、複数の要因が相互作用して情動障害発症へとつながっていく。そしてそのような要因間の相互作用も、複雑に情動障害の性差の形成に関与している。

例えば、うつ病などの発症に既にいくつかの遺伝的因子の関与が指摘されているが、同じ遺伝子多型を有していてもその効果が性によって異なる場合があることが指摘されている。例えば、セロトニントランスポーターの転写調節領域に存在する5-HTTLPR 遺伝子多型は、セロトニントランスポーターの転写効率に関与し、社会的ストレスに対する脆弱性に影響することがわかっている (Lee, 2014)。この5-HTTLPR 遺伝子多型の発現量を調査した研究では、女性においてはうつ病の発症と5-HTTLPR 遺伝子多型の発現が関連していたが、男性ではそのような関連は認められなかった (Lee, 2014)。また、妊娠・出産は女性特有のライフイベントであり、喜びとともに大きなストレスを伴うことが多い。同時にこの時期は、妊娠維持や出産のためにエストロゲンやプロゲステロンなどのホルモンが急激に増減する時期でもある。また、更年期も卵巣機能が低下して性腺ホルモンの分泌が急激に落ちる時期であるが、同時に親の介護、子どもの独立、配偶者の定年など、ストレスを伴う大きなライフイベントと重なることが多い。したがって、性腺ホルモンの変動がストレスに対する脆弱性をもたらし、そこにその時期特有のストレスが付加されることで、女性特有の情動障害の発症傾向がもたらされるのだろう。

このように、遺伝的要因、ストレスを伴うライフイベント、性腺ホルモンは相互に関係しながら情動関連障害の性差を形成していくと考えられるが、そもそも遺伝的要因は個体の生物学的・生理学的基盤を介して作用するため、性腺ホルモンの影響は遺伝的要因の主要な発現経路の一つと考えることもできる。また、女性特有の情動関連障害につながるようなストレスを伴うライフイベントも性腺ホルモンの変動時期と連動することから、これらの相互作用は性腺ホルモンの影響を中心にして、性腺ホルモンが実際にどのように脳・神経系の変異をもたらしているのか、そしてそれに遺伝的要因やストレスがどのように関わっていくのかを解明していくことでより深く理解することができるだろう。



### 3. 情動の神経機構と性腺ホルモンの関係

情動関連障害に対する諸要因とその性差との関係を見てきたが、それらの諸要因が実際の脳・神経系に対してどのようなメカニズムで作用して情動関連障害をもたらすのかは、まだ不明な点も多い。女性の情動関連障害発症メカニズムを明らかとするために、現段階の情報に基づいて性腺ホルモンがどのように情動調節の脳・神経機構を制御するのかについて考察する。

#### (1) 神経解剖学機構

情動に関する脳機能解剖学は Papez によって始まった (田代ら, 2005)。Papez (1937) は、帯状回とそこからの投射先である大脳皮質を情動体験の中核と考え、情動を表出する視床下部との間に「乳頭体-視床前核-帯状回-海馬帯-脳弓-乳頭体」という閉ループがあると想定した。この回路は Papez 回路と呼ばれ、脳幹部の網様体や青斑核、縫線核や黒質などの神経核とも相互作用をしている (田代ら, 2005)。ただし現在では、むしろ扁桃体が情動処理に重要な役割を担っていることが明らかとなっており、大脳辺縁系の中の扁桃体はその外部刺激を個体にとって有益か、その存在を脅かすものかという評価を行なうと考えられている (秋山・斎藤, 2006; Neil, 2010)。そして、その評価は視床下部に送られ、自律神経反応や内分泌反応として表出され (秋山・斎藤, 2006; Neil, 2010)、海馬において記憶として固定されると考えられている (McGaugh, 2000)。実際に、脳画像を用いて脳部位の形態や活性部位を調べるイメージング研究では、不安障害患者やうつ病患者では扁桃体活動が上昇していることが示されており (Sheline et al., 2001; 田代ら, 2005)、また、うつ病患者においては海馬の委縮も認められている (Bremner et al, 2000)。したがって、扁桃体や海馬は情動関連障害の発症に関与する神経解剖学的部位として非常に重要であると考えられる。

一方、動物実験では、扁桃体にはエストロゲン受容体免疫反応が認められる (Mitra, 2003; Gréco et al, 2001)。エストロゲン投与によって、扁桃体での c-fos 発現が増加することから、扁桃体がエストロゲンの標的部位であることが明らかとなっている (Gréco et al, 2003)。さらにげっ歯類を用いて扁桃体へのエストロゲン投与を行った研究で、不安関連行動や抑うつ様行動が減少することが示されており、この部位がエストロゲンの情動調節に関与している可能性は高い (Frye & Walf, 2004)。同様に海馬もまたエストロゲンの標的部位であり、エストロゲン投与によって c-fos 発現が認められる (Rudick & Woolley, 2000)。また、海馬は卵巣ホルモンによって構造変化を生じ (Singh, 2006; Spencer et al, 2008)、エストロゲン投与によってラットの不安様行動や抑うつ様行動が減少することも知られている (Walf & Frye, 2005)。さらに、海馬へのプロゲステロンの投与もラットの不安関連行動が増加したことから (Frye, et al, 2000)、海馬も性腺ホルモンによる情動調節メカニズムに関与する可能性があるといえる。

#### (2) 神経化学機構

情動関連障害の中でも不安障害やうつ病に対しては、様々な薬物療法が行われ、明確な治療効果が示されてきた。一方、その薬理作用を解明する中で、情動の中でも不安や抑うつに関する神経化学機構に関する知見が多く得られている。そこで以下は、それらの知見に基づき、そ

の神経化学機構に性腺ホルモンがどのように影響を与えるのかを考察することとする。

情動の調節には GABA やグルタミン酸、セロトニン、ドーパミンなどの神経伝達物質の働きが重要であることが示されている。例えば、不安障害に対する薬物療法にはベンゾジアゼピン系薬とセロトニンアゴニストが用いられているが、ベンゾジアゼピンの効果は GABA<sub>A</sub> 受容体に対する活性作用によると考えられている (Pinel, 2005)。GABA は抑制性の神経伝達物質であり、GABA が GABA<sub>A</sub> 受容体に結合すると、Cl<sup>-</sup>チャネルの開口によって Cl<sup>-</sup>の流入が増大し、神経細胞が過分極して細胞活性が抑制される (Neil, 2010; Pinel, 2005)。ベンゾジアゼピンは GABA<sub>A</sub> 受容体の GABA と異なる結合部位に結合し、GABA<sub>A</sub> 受容体に対する GABA の結合力を高め、Cl<sup>-</sup>チャネルをより効率よく開くようにする (Pinel, 2005)。その結果、抑制系の神経伝達物質である GABA によってニューロン活動が抑制され、不安が減少すると考えられる (Neil, 2010)。扁桃体に GABA<sub>A</sub> 受容体が多く存在している (Gulinello et al, 2002) 事実と合わせると、扁桃体における GABA 受容体の結合力促進が、これらの薬物への不安抑制効果に関与していることが支持される。

また、プロゲステロンは GABA の不安調節に関与しており、プロゲステロンの代謝物であるアロプレグナロンは GABA<sub>A</sub> 受容体のモジュレーターとして作用し活性を高め、プロゲステロンの不安抑制作用を媒介することが明らかとなっている (Lambert et al., 2003; Rupprecht, 2003; Frye et al, 2000)。さらに、げっ歯類にプロゲステロンを慢性投与した後にその投与を中断することによって不安が亢進し、それと同時に海馬の GABA<sub>A</sub> 受容体が増加することから、海馬の GABA<sub>A</sub> 受容体がプロゲステロンの不安関連行動の亢進に関与していると考えられる (Smith et al, 1998; Gulinello et al, 2002)。

また、セロトニン受容体サブタイプの一つである 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に選択的効果のあるブスピロンや選択的セロトニン再取り込み阻害薬の投与は抗うつ作用や抗不安作用をもたらすとされており (Neil, 2010)、セロトニン受容体の役割も重要視されている。セロトニン神経は縫線核に起始核を有し、大脳辺縁系、海馬、扁桃体、視床下部などの脳部位に投射する (Inoue, 1994)。ブスピロンなどの 5-HT<sub>1A</sub> 作動薬は、扁桃体、海馬で多く発現するシナプス後細胞の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に直接作用し、セロトニン神経活動を促進することでうつや不安を抑制すると考えられている (Albert, 2014; 松本・吉岡, 2000)。実際、海馬に 5-HT<sub>1A</sub> と親和性の高い作動薬であるタンドスピロンを投与したラットでは、不安関連行動が減少し、(Zanoveli et al, 2003)、扁桃体に 5-HT<sub>1A</sub> 作動薬を微量注入してもラットの不安関連行動が抑制されること (Higgins et al, 1992; Bruno et al, 2014)、さらに、げっ歯類への 5-HT<sub>1A</sub> 作動薬の投与による抗うつ作用が 5-HT<sub>1A</sub> 拮抗薬の投与によって消失することなどが報告されている (Santarelli et al, 2003; Jacobs et al, 2000)。また、神経終末から放出されたシナプス間隙に放出されたセロトニンは、一部は後シナプス受容体に結合し、シナプス間隙に残されたセロトニンはセロトニントランスポーターによって神経終末に再び取り込まれることで神経伝達が終了する (野村, 2008)。セロトニン再取り込み阻害薬はこのセロトニントランスポーターの働きを抑制することでシナプス間隙のセロトニン量を増やし、セロトニン神経伝達を促進すると考えられている (井上・小山, 2008; 野村, 2008)。これらの事実は通常「シナプス後膜のセロトニン受容体を刺激することでセロトニン神経の信号伝達が活性化し、不安やうつが抑制される」という仮説

を支持するものとして受け入れられているが、必ずしも合致しない側面もある。例えば、セロトニン濃度の増加は単回の投与でも生じるのに対して、臨床的にはセロトニン再取り込み阻害薬の抗不安、抗うつ作用が生じるまでには数週間の反復服用を要する点などである（飯島，2008；市丸ら，2006）。この矛盾を踏まえ、むしろセロトニン神経のセロトニン自己受容体の働きに注目した仮説も唱えられている。5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体は自らの活性によって放出した神経伝達物質を受けて、神経発火やセロトニンの合成、代謝、遊離を調節する。したがって、選択的セロトニン再取り込み阻害薬によってシナプス間隙や縫線核において濃度が増したセロトニンは、5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体を刺激してセロトニン遊離を抑制し、これを繰り返すことで、2週間程度で脱感作した結果、発火量をうつ状態でみられる異常な状態から正常な状態へと回復させるというものである（藤田ら，2010；松本・吉岡，2000）。このことは、5-HT<sub>1A</sub> 作動薬を縫線核に直接投与すると抗不安作用が生じることからも支持される（Higgins et al, 1992）。この他にも、シナプス後膜での5-HT<sub>1A</sub> 受容体と5-HT<sub>2</sub>受容体の発現バランスによって抗うつ作用を説明する仮説がある（藤田ら，2010）。うつ病患者ではシナプス後膜における5-HT<sub>2A</sub> 受容体の過剰発現や機能亢進が生じており、これが抗うつ薬の反復投与で減少することや、セロトニン受容体作動薬で亢進した不安が5-HT<sub>2C</sub> 受容体アンタゴニスト投与で減弱ことなどから、不安や抑うつには5-HT<sub>1A</sub> 受容体だけでなく、5-HT<sub>2</sub>受容体も深く関与することが示唆されている（山内ら，2009；藤田ら2010）。一方、動物実験では、SSRIであるフルボキサミンやパロキセチンをラットに3週間反復投与すると5-HT<sub>2A</sub> 受容体や5-HT<sub>2C</sub> 受容体の密度の低下が認められるが、作用期間が十分でない場合はその作用が生じないことが示されており（Yamauchi et al, 2006；Yamauchi et al, 2004），これらは臨床的にSSRIが効果を発揮するまでの期間とほぼ一致している。これらのことから、SSRIの抗うつ効果や抗不安効果は、長期投与することで5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体機能が減弱し、それに続くシナプス間隙のセロトニン量の増加によって、シナプス後膜の5-HT<sub>2A</sub> 受容体や5-HT<sub>2C</sub> 受容体も脱感作されることで生じるのではないかと考えられている（山内，2009；Stahl, 1999）。しかし実際に、抗うつ薬がどのようにセロトニン神経の信号伝達を操作することで、その抗うつ作用を発揮させているのかはまだ確定されていない。総合すると、セロトニンは不安の調節に重要な働きを持っているが、その作用は、セロトニンによってどの領域のどのような受容体が活性化されるかによって大きく異なるようである。

ところで、卵巣除去したメスマウスへエストラジオールを投与すると縫線核におけるセロトニン合成と分泌が増加することが示されている（Hiroi, 2006）。背側縫線核にはエストロゲン受容体（ER）のサブタイプの一つであるER $\beta$ の免疫反応細胞が多数存在しており、その多くがセロトニン合成律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素と共発現している（Nomura et al, 2005）。さらに、ER $\beta$ のアゴニスト投与によってトリプトファン水酸化酵素の発現が増加し（Hiroi, 2006）、ER $\beta$ ノックアウトマウスでは背側縫線核のトリプトファン水酸化酵素のmRNA発現が減少することも示されている（Nomura et al, 2005）。これらのことから、エストロゲンはER $\beta$ を介してトリプトファン水酸化酵素を増加させ、セロトニンの合成を促進することで不安やうつを抑制している可能性があると考えられる。一方、視床下部腹内側核にはER $\alpha$ が局在しているのに対して、ER $\beta$ の発現は極めて少ない部位とされている（Mitra et al, 2003；Shughrue et al, 1997）。この視床下部腹内側核は縫線核からセロトニン神経の投射を受け、

また、セロトニン受容体が多く発現している (Kanno et al, 2007; Li et al, 1997)。さらに、視床下部腹内側核の ER  $\alpha$  をノックダウンしたメスラットでは侵入者テストにおけるフリージングやグルーミングの増大が認められる (Spiteri, 2010)。したがって、視床下部腹内側核におけるセロトニン神経の活性を ER  $\alpha$  が調節することで情動反応の変化がもたらされている可能性はある。しかし、ER  $\alpha$  がどのように関与しているかはまだ明らかではない。

### (3) ストレス反応の神経内分泌機構

情動障害の発症にはストレスが深く関わりとされているが、このストレスによって引き起こされる内分泌反応は情動関連障害の発症と深く関わっており、同時に性腺ホルモンと相互作用することによってその性差の形成をもたらしと考えられる。

ストレッサーに対する反応を引き起こす中心的な役割を担っているのが視床下部-下垂体前葉-副腎皮質 (hypothalamic pituitary adrenal: HPA) 系である (田中・脇田, 2010; 深田, 2000)。視床下部は、ストレスをもたらし刺激を統合する中枢となっている (深田, 2000)。視床下部室傍核で合成される副腎皮質刺激ホルモン (CRH) は下垂体の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 合成細胞を刺激し、血中に ACTH を分泌させる (深田, 2000)。副腎に到達した ACTH は副腎皮質の束状層と網状層においてグルココルチコイドの生産と分泌を促進する (山田, 2010)。グルココルチコイドは血糖値及び血中遊離脂肪酸濃度を高め、脳や心臓がエネルギーを利用しやすい状況を作り、血管の収縮性を高めることで、胃の塩酸やペプシン分泌や、免疫反応を抑制することでストレス時のショック状態を防ぐ方向に作用する (小嶋, 2002)。この視床下部から下垂体、副腎へと連なるホルモン分泌の流れが HPA 系と呼ばれるストレス反応経路である。このストレス反応系は緊急時の生体防御として働く一方で、長期化すると血圧の上昇や筋組織の損傷、ステロイド糖尿病、生殖不能、成長抑制、延焼反応抑制、免疫系抑制などを引き起こし、様々な疾患の原因ともなる (Neil, 2010; 小嶋, 2002)。そこでグルココルチコイドは視床下部や下垂体の CRH や ACTH の分泌に対し抑制的に働くネガティブフィードバックによって、最終的に、副腎皮質からのグルココルチコイド分泌を抑え、長期的作用を防いでいる (尾仲, 2010)。

情動障害におけるストレス反応の異常については多くの報告がなされており、不安障害患者では、起床後のコルチゾール上昇が亢進していることが示されている (Kallen et al, 2008)。また、うつ病患者の CRH 合成や ACTH 放出、グルココルチコイド放出が慢性的に高まっていることや (Plotsky et al, 1995)、グルココルチコイドのネガティブフィードバック作用の感受性が低下していることが知られている (北, 2010)。一方、動物実験においても、慢性的な高グルココルチコイド状態は海馬にダメージを与え、HPA 系のネガティブフィードバック機能を減弱することが確認されており (Bremner, 2000)、これに対応して、実際にうつ病患者における海馬の萎縮も報告されている (北, 2010)。さらに、ストレスによって分泌するホルモンが不安や抑うつを促進することを示した研究もある。例えば、CRH 含有ニューロンは視床下部から青斑核、扁桃核と、不安行動に関与する部位に投射しており (永井ら, 2005)、ストレス負荷によって、不安様行動の増大や、中心扁桃核の CRH mRNA 発現が増加することが報告されている (Lalmansinghet al, 2008)。また、ストレス負荷や CRH 投与を受けたラットでは不

安や恐怖行動が増加し、脳室内へのCRHアンタゴニスト投与によって、ストレス負荷やCRH投与による情動性の亢進が抑制されることが報告されている (Buwalda et al, 1997; van Gaalen et al, 2002; Lalmansingh et al, 2008)。これらのことから、HPA系の機能不全が情動障害に関与している可能性は高いと考えられる。

さらに、エストロゲンがグルココルチコイド反応を変化させるという報告がある。例えば、エストロゲン投与によって卵巣摘出メスマウスへの中心扁桃体のCRH mRNA発現が増加し (Lalmansingh et al, 2008)、卵巣摘出メスラットへの慢性的エストロゲン処置では、げっ歯類におけるグルココルチコイドであるコルチコステロンのベースレベルやストレス処置後のコルチコステロン分泌が亢進する (Burgess et al, 1992; Figueiredo et al, 2006)。また、溶媒投与群ではストレスによるコルチコステロンレベルの上昇は時間とともに低下するが、慢性的エストロゲン処置群では、コルチコステロンレベルの低下が生じず、ネガティブフィードバックが阻害されることが示されている (Burgess, 1992)。したがって、エストロゲンにはCRH発現やグルココルチコイド分泌を促進する作用があり、その作用を介して情動性を亢進している可能性が考えられる。例えば、妊娠期のような慢性的に高いレベルのエストロゲンはグルココルチコイド分泌を長期化させることで、HPA系のストレス反応性の亢進や、ネガティブフィードバック機能の阻害をもたらす、最終的に情動障害を引き起こす要因となっているかもしれない。

加えて、エストロゲンによるHPA系の調節において、2つのERサブタイプ、ER $\alpha$ とER $\beta$ は異なる働きを持つと考えられている。例えばWeiserら (2010)は、グルココルチコイド受容体 (GR) アゴニストの投与で亢進した不安が、ER $\beta$ アゴニストでは抑制されたが、ER $\alpha$ アゴニストでは抑制されなかったことから、エストロゲンはER $\beta$ を介してGR活性を阻害し、不安を抑制するということを主張している。一方、ER $\alpha$ アゴニストはエストロゲンと同様に、視床下部室傍核や扁桃体中心核におけるCRH含有神経が活性化し (Thammacharoen et al, 2009)、さらには、視床下部室傍核への投与で血漿コルチコステロンやACTHレベルを上昇させることから (Weiser & Handa, 2009)、エストロゲンによるグルココルチコイドの過剰分泌はER $\alpha$ 活性によって引き起こされると考えられる。したがって、エストロゲンはER $\alpha$ を介してHPA系に作用し、CRH活性を亢進するか、もしくはグルココルチコイドの分泌過剰をもたらす、さらに慢性的な高エストロゲンレベル下ではHPA系のネガティブフィードバックの阻害が生じることで、HPA系の亢進状態が長期化することで、最終的に情動性が高まったのかもしれない。このようなメカニズムはマタニティブルーや産後うつなどの、妊娠・出産に伴う情動関連障害の病因と発症に強く関連があるだろう。

#### 4. 結論

このように、情動を調節する脳・神経機構と性腺ホルモンとが関係することから、女性の情動関連障害に対する脆弱性には、性腺ホルモン分泌やその変化が影響している可能性は大きい。また、その作用機序についてはGABAやセロトニンといった神経伝達物質や、HPA系などの内分泌系を介した複雑な経路を形成していると考えられる。性腺ホルモンの情動調節作用を媒介する可能性があるメカニズムについては多くの報告がなされているが、その体系的な作

用機序についての解明は未だになされていない。更年期におけるうつ病の約20%は、抗うつ薬に対する反応性が乏しい難治性のうつ患者であり（桑原，2006），更年期のうつ病女性に対しては、抗うつ薬の単独治療よりもホルモン補充療法との併用治療の効果が高いことが示されている（Rasgon et al, 2007；Morgan et al, 2005；Lia, 2004）。このように向精神薬に対する反応性が低い情動障害患者に対するホルモン治療は有効であり，他の障害への適用など，その利用可能性を広げるためには，性腺ホルモンの作用を検討することが課題となる。従って，今後，女性の情動関連障害の発症メカニズムの解明や治療に対する知見をもたらすために，情動調節を媒介する機序とその相互の影響を明らかにしていく必要があると考えられる。

## 引用文献

- Aggleton, JP. 1986 A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Experimental Brain Research*, **64**, 515-526.
- 秋元世志枝・宮岡佳子・加茂登志子 2009 月経前症候群，月経前不快気分障害の女性の臨床的特徴とストレス・コーピングについて 跡見学園女子大学部紀要, **43**, 45-60.
- 秋山一文・斉藤淳 2006 ストレスと精神障害 獨協医科学雑誌, **33**(3), 204-212.
- Albert, PR., Vahid-Ansari, F., Luckhart, C. 2014 Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci.* **6**(8), 199.
- American Psychiatric Association 2013 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5 Amer Psychiatric Pub Washinton, D.C.
- Ancelin, ML., Scali, J., Ritchie, K. 2007 Hormonal therapy and depression: are we overlooking an important therapeutic alternative? *Journal of Psychosomatic Research*, **62**, 473-85.
- Andreen, L., Bixo, M., Nyberg, S., Sundstrom-Poromaa, I., Backstrom, T., 2003. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Eur. J. Endocrinol.* **148**, 571-577.
- Andréen, L., Sundström-Poromaa, I., Bixo, M., Andersson, A., Nyberg, S., Bäckström, T. 2005 Relationship between allopregnanolone and negative mood in postmenopausal women taking sequential hormone replacement therapy with vaginal progesterone. *Psychoneuroendocrinology*, **30**(2), 212-24.
- Bjorn, I., Bixo, M., Nojd, KS., Nyberg, S., Backstrom, T., 2000 Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **183**, 1419-1426.
- Bremmer, JD., Narayan, M., Anderson, ER., Staib, LH., Miller, HL., Charney, DS. 2000 Hippocampal volume reduction in majordepression. *Amer. J. Psychiat*, **157**, 115-117.
- Burgess, LH., Handa, RJ. 1992 Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology*, **131**(3), 1261-1269.
- Buwalda, B., de Boer, SF., van, Kalkeren, AA., Koolhaas, JM. 1997 Physiological and behavioral effects of chronic intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing factor in the rat.

- Psychoneuroendocrinology*, **22**(5), 297-309.
- 大東祥孝 2006 神経心理学の新たな展開—精神医学の「脱構築」にむけて—*精神神経学雑誌* **108**(10), 1009-1028.
- Damasio, A. 2003 *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain*, Harcourt. (田中三彦訳 2003 感じる脳：情動と感情の脳科学 よみがえるスピノザダイヤモンド社)
- Dennerstein, L., Burger, H., Daly, J., Guthrie, J., Hunter, A., Notman, M., Palmer, D., Shelley, J., Westmore, A., 1998 *A woman's guide to menopause and hormone replacement therapy*. (太田博明 (訳) 2003 ホルモン補充療法ガイドブック 丸善株式会社)
- 遠藤俊吉・森隆夫 1996 専門医が語るよくわかるこころの病気 成美堂出版
- Figueiredo, HF., Ulrich-Lai, YM., Choi, DC., Herman, JP. 2007 Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **292**(4), 1173-1182.
- Frye, CA., Petralia, SM., Rhodes, ME. 2000 Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha,5alpha-THP. *Pharmacol Biochem Behav*, **67**(3), 587-96.
- Frye, CA., Walf, AA. 2004 Estrogen and/or progesterone administered systemically or to the amygdala can have anxiety-, fear-, and pain-reducing effects in ovariectomized rats. *Behav Neurosci*, **118**(2), 306-313.
- 深田純一 2000 ストレスとからだ 細胞からヒトへ 日本比較内分泌学会 (編) からだの中からストレスをみる 学会出版センター 1-34.
- 藤田久彌子・尾関祐二・下田和孝 2010 うつ・不安の治療 薬物療法 日野原重明・富岡等 (監) 下田和孝 (編) 脳と心のプライマリケア1うつと不安 株式会社シナジー 348-393.
- Galeeva, A., Tuohimaa, P. 2001 Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids *Behavioural Brain Research*, **119**, 41-47.
- Gréco, B., Allegretto, EA., Tetel, MJ., Blaustein, JD. 2001 Coexpression of ER beta with ER alpha and progesterin receptor proteins in the female rat forebrain: effects of estradiol treatment. *Endocrinology*, **142**(12), 5172-5181.
- Greco, B., Blasberg, ME., Kosinski, EC., Blaustein JD. 2003 Response of ERα-IR and ERβ-IR cells in the forebrain of female rats to mating stimuli. *Horm Behav*, **43**, 444-453.
- Gulinello, M., Gong, QH., Smith, SS., 2002 Progesterone withdrawal increases the alpha4 subunit of the GABA (A) receptor in male rats in association with anxiety and altered pharmacology - a comparison with female rats. *Neuropharmacology*, **43**(4), 701-714.
- 原田美智・松下年子・大浦ゆう子 2007 妊娠・産褥期における気分・感情変化とマタニティブルーズ：POMS (Profile of Mood State) 尺度を用いて 九州看護福祉大学紀要, **10**(1), 3-11.
- 畑地温子・富原一哉 2011 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 **61**(2), 155-167.
- Higgins, G, A., Jones, B, J., Oakley, NR. 1992 Effects of 5-HT1A receptor agonists in two models of anxiety after dorsal raphe injection. *Psychopharmacology*, **106**, 261-267.
- 市丸保幸・青木真由美・島由季子 2006 うつ病治療薬の開発状況 日本薬理学雑誌, **127**, 205-

208.

- Hiroi, R., McDevitt, RA., Neumaier, JF. 2006 Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry*, **60** (3), 288-95.
- 飯島通彦 2008 ストレスを標的とする新奇抗不安・抗うつ薬に関する行動薬理学的検討 早稲田大学大学院人間科学研究科博士論文 (未刊行)
- 井樋慶一 2010 ストレス応答と行動 近藤保彦・小川園子・菊水健史・山田一夫・富原一哉 (編) 脳とホルモンの行動学 行動神経内分泌学への招待 西村書店 206-217.
- Inoue, T., Koyama, T., 1994 Regional changes in dopamine and serotonin activation metabolism in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*, **49**, 911-920.
- 井上猛・小山司 2009 不安障害における扁桃体セロトニンの役割 日本心身医学会 **49**, 291-297.
- 乾幸二・北山功 2000 ストレスと神経疾患 日本比較内分泌学会 (編) からだの中からストレスをみる 学会出版センター 197-205.
- Jacobs, BL., van Praag, H., Gage, FH. 2000 Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*, **5** (3), 262-269.
- 時事通信社 2011  
<http://megalodon.jp/2011-0708-2201-45/www.asahi.com/politics/jiji/JJT201107060148.html>  
(2011,7,7)
- 加我牧子 2011 自殺の精神医学的背景に関する研究 厚生労働科学研究 平成18年度厚生労働省労働基準局委託研究報告書1-102.
- Kallen, VL., Tulen, JH., Utens, EM., Treffers, PD., De Jong, FH., Ferdinand, RF. 2008 Associations between HPA axis functioning and level of anxiety in children and adolescents with an anxiety disorder. *Depress Anxiety*. **25** (2), 131-141.
- Kanno, K., Shima, S., Ishida, Y., Yamanouchi, K. 2007 Ipsilateral and contralateral serotonergic projections from dorsal and median raphe nuclei to the forebrain in rats: immunofluorescence quantitative analysis. *Neurosci Res*, **61** (2), 207-218.
- Kendler, K., Gatz, M., Gardner, C., Pedersen, N. 2006 A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, **163**, 109-114.
- Kendler, KS., Gardner, CO. 2014 Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*, **171** (4):426-435.
- Kendler, KS., Prescott, CA. 1998 Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Br J Psychiatry*, **173**, 345-350.
- Kessler, RC., McGonagle, KA., Zhao/Nelson, S., Nelson, CB., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H-U., Kendler, KS. 1994 Lifetime and 12 month prevalence of DSM-3-R psychiatric disorders in the united states. *Arch Gen Psychiatry*, **51**, 8-19.
- 金美伶 2006 不安障害の診断及び不安の心理療法 お茶の水女子大学子ども発達教育研究センター紀要 3, 123-130.



- 北一郎・大塚友実・西島壮 2010 うつ・不安にかかわる脳内活動と運動による抗うつ・抗不安効果 スポーツ心理学研究, **37**(2), 133-140.
- 小嶋淳二 情動行動と自律神経内分泌系および内臓病変 田代信維(編) 2002 情動とストレスの神経科学 (財)九州大学出版 159-172.
- 甲村弘子 2011 若年女性における月経前症候群(PMS)の実態に関する研究 大阪樟蔭女子大学研究紀要1, 223-227.
- 厚生労働省 2008 平成20年患者調査の概況 <http://www.mhlw.go.jp> (2008,12,3)
- 厚生労働省 2011 平成23年患者調査の概況 <http://www.mhlw.go.jp> (2011,11,28)
- 厚生労働省 2011 第19回社会保障審議会医療部会資料 <http://www.mhlw.go.jp> (2011,7,6)
- 桑原達郎 2006 「難治性」の定義 治療抵抗性とラピッドサイクラー化. 野村総一郎・樋口輝彦(編)エビデンスに基づく難治性うつ病の治療 新興医学出版社 15-23.
- Lalmansingh, AS., Uht, RM. 2008 Estradiol regulates corticotropin-releasing hormone gene (crh) expression in a rapid and phasic manner that parallels estrogen receptor-alpha and -beta recruitment to a 3', 5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate regulatory region of the proximal crh promoter. *Endocrinology*, **149**(1), 346-57.
- Lambert, JJ., Belelli, D., Peden, DR., Vardy, AW., Peters, JA., 2003. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Progress in Neurobiology*, **71**, 67-80.
- Lee, KY., Jeong, SH., Kim, SH., Ahn, YM., Kim, YS., Jung, HY., Bang, YW., Joo, EJ. 2014 Genetic role of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphisms on depressive disorder. *Psychiatry Investig*, **11**(2), 192-199.
- Li, Q., Battaglia, G., Van de Kar, LD. 1997 Autoradiographic evidence for differential Gprotein coupling of 5-HT1A receptors in rat brain: lack of effect of repeated injections of fluoxetine. *Brain Res.*, **769**, 141-51.
- Lia, P., He, FF., Bai, WP., Yu, Q., Shi, W., Wu, YY., He, DJ., Xiao, JH., Zheng, Y., Liao, QP. 2004 Menopausal depression : comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. *Chin Med J*, **117**(2), 189-194.
- Lund, TD., Rovis, T., Chung, WC., Handa, RJ. 2005 Novel actions of estrogen receptor-  $\beta$  on anxiety-related behaviors. *Endocrinology*, **146**, 797-807.
- MacKinnon, DF., Jamison, KR., DePaulo, JR. 1997 Genetics of manic depressive illness. *Annu Rev Neurosci*. **20**, 355-73.
- 松本欣三 1974 ストレスと睡眠・情動障害：神経ステロイド・アロプレグナロン系の関与 日本薬理学雑誌, **126**, 107-112.
- 松本真知子・吉岡充弘 2000 不安障害とセロトニン受容体 日本薬理学雑誌, **115**, 39-44.
- 松岡悦子 2006 女性の産後の気分の医療化—産褥精神病, 産後うつ病, マタニティーブルーの社会的構築— 旭川医科大学紀要, **22**, 41-52.
- McEwen, BS., Alves, SE. 1999 Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev.*, **20**(3), 279-307.

- McGaugh, J.L. 2000 Memory--a century of consolidation. *Science*, **287**(5451), 248-51.
- Merchenthaler, I., Lane, M.V., Numan, S., Dellovade, T.L. 2004 Distribution of estrogen receptor alpha and beta in the mouse central nervous system: in vivo autoradiographic and immunocytochemical analyses. *J Comp Neurol*, **473**(2), 270-291.
- Mitra, S.W., Hoskin, E., Yudkovitz, J., Pear, L., Wilkinson, H.A., Hayashi, S., Pfaff, D.W., Ogawa, S., Rohrer, S.P., Schaeffer, J.M., McEwen, B.S., Alves, S.E., 2003 Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. *Endocrinology*. **144**(5), 2055-67.
- Mora, S., Dussaubat, N., Diaz-Veliz, G., 1996. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, **21**(7), 609-620.
- Morgan, M.A., & Pfaff, D.W. 2001 Effects of Estrogen on Activity and Fear-Related Behaviors in Mice. *Hormones and Behavior*, **40**, 472-482.
- Morgan, M.L., Cook, M., Rapkin, A.J., 2005 Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* **66**, 774-780.
- 森良信 ストレスモデルとしての情動反応 田代信維（編） 2002 情動とストレスの神経科学（財）九州大学出版 185-193.
- 森田慎一郎 2011 気分障害 下山晴彦（編） よくわかる臨床心理学 ミネルヴァ書房 92-93.
- 永井拓・山田清文・鍋島俊隆 2005 遺伝子改変動物における情動性の評価 日本薬理学雑誌, **125**, 71-76.
- 中山和彦 2004 女性精神医学の提案 - 月経関連症候群を中心に - 東京慈恵会医科大学雑誌, **119**, 135-148.
- 中山和彦・川村諭・斎藤英和・落合和徳・久保春海・油井邦雄 2003 月経関連医学の提案：月経関連症候群の臨床的位置づけと治療について 日本心身医学会, **43**(2), 103-113.
- 夏目誠, 荒井稔, 黒木宣夫 2007 精神障害を引き起こすストレス調査に関する研究に関する報告書, 平成18年度厚生労働省労働基準局委託研究報告書1-102.
- Neil, R.C. 2010 Physiology of behavior. Preason education, 泰羅 雅登・中村 克樹（訳） 2010 カールソン神経科学テキスト 脳と行動 丸善株式会社
- 二木鋭雄 2005 悪いストレスと良いストレス 人間生活工学センター, **6**(3), 3-5.
- 新實夕香理・塚田トキエ・神郡博 1999 妊婦の不安に関する研究：妊娠経過に伴う不安の推移と保健指導のあり方 富山医科薬科大学看護学会誌, **2**, 71-86.
- 野村理朗 2008 神経科学の観点から—感情と行動, 脳, 遺伝子の関連について— 感情心理学研究, **16**(2), 143-155.
- Nomura, M., Akama, K. T., Alves, S. E., Korach, K. S., Gustafsson, J. A., Pfaff, D. W., & Ogawa, S. 2005 Differential distribution of estrogen receptor (ER) -alpha and ER-beta in the midbrain raphe nuclei and periaqueductal gray in male mouse: Predominant role of ER-beta in midbrain serotonergic systems. *Neuroscience*, **130**, 445-456.
- Noyes, R.Jr., Kuperman, S., Olson, S.B. 1987 Desipramine: a possible treatment for depersonalization disorder. *Can J Psychiatry*, **32**(9), 782-784.

- 尾仲達史 2010 情動 近藤保彦・小川園子・菊水健史・山田一夫・富原一哉 (編) 脳とホルモンの行動学 行動神経内分泌学への招待 西村書店 143-157.
- 折笠千登世 2010 ホルモン分泌の神経調節 近藤保彦・小川園子・菊水健史・山田一夫・富原一哉 (編) 脳とホルモンの行動学 行動神経内分泌学への招待 西村書店 12-25.
- Pinel J (著) 2003 Biopsychology Preason education 佐藤敬・泉井亮・若林孝一・飛鳥井望 (訳) 2005 ピネル バイオサイコロジー 西村書店
- Plosky, P., Owens, MJ., Neumeroff, C.B. 1995 Neuropeptide alterations in affective disorders. In Bloom, FB. and Kuper DJ. (Eds) Psychopharmacology, The forth generayion of progress, RavenPress, New York, 971-981.
- Rasgon, NL., Dunkin, J., Fairbanks, L. 2007 Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder : A pilot study. *J Psychiatr Res*, 41, 338-343.
- Rudick, CN., Woolley, CS. 2000 Estradiol induces a phasic Fos response in the hippocampal CA1 and CA3 regions of adult female rats. *Hippocampus*, 10, 274-283.
- Rupprecht, R., 2003. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 28, 139-168.
- 坂本真士 1998 自己注目と抑うつ—抑うつ—の発症・維持を説明する3段階モデルの提起—心理学評論, 41, 283-302
- 坂本正一 1994 女性の体と病気 更年期の迎え方・過ごし方 別冊 NHK きょうの健康 日本放送出版協会
- 佐久間康夫 2006 脳の性分化 日本生理学雑誌, 68, 355-367.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R. 2003 Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301 (5634), 805-809.
- Schmidt, PJ., Nieman, L., Danaceau, MA., Tobin, MB., Roca, CA., Murphy, JH., Rubinow, DR. 2000 Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 183 (2), 414-420.
- Sheline, YI., Barch, DM., Donnelly, JM., Ollinger, JM., Snyder, AZ., Mintun, MA. 2001 Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50 (9), 651-658.
- Shughrue, PJ., Lane, MV., Merchenthaler, I. 1997 Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and-beta mRNA in the rat central nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*, 388, 507-525.
- Singh, M., 2006. Progesterone-induced neuroprotection. *Endocrine*, 29, 271-274.
- Smith, SS., Gong, QH., Li, X., Moran, MH., Bitran, D., Frye, CA., Hsu, FC. 1998 Withdrawal from 3alpha-OH-5alpha-pregnan-20-One using a pseudopregnancy model alters the kinetics of hippocampal GABA-gated current and increases the GABA receptor alpha4 subunit in association with increased anxiety. *J Neurosci*. 18 (14), 5275-84.
- Soares, CN., Almeida, OP., Joffe, H., Cohen, LS. 2001 Efficacy of estradiol for the treatment of

- depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. **58**(6), 529-534.
- Spencer, JL., Waters, EM., Romeo, RD., Wood, GE., Milner, TA., McEwen, BS. 2008 Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front. Neuroendocrinol*, **29**, 219-237.
- Spiteri, T., Musatov, S., Ogawa, S., Ribeiro, A., Pfaff, DW., Agmo, A. 2010 The role of the estrogen receptor alpha in the medial amygdala and ventromedial nucleus of the hypothalamus in social recognition, anxiety and aggression. *Behav Brain Res.*, **210**(2), 211-220.
- Stahl, SM. (著) 1999 Essential psychopharmacology 仙波純一 (訳) 2002 精神薬理学エッセンシャルズ 神経科学的基礎と応用 第2版 メディカル・サイエンス・インターナショナル
- Sullivan, BT., Clarke, GA., Akiyama, T., Osborne, N., Ranger, M., Dobrowolski, JA. Howe L, Matsumoto A, Song Y, Kikuchi, K. 2000 High-rate automated deposition system for the manufacture of complex multilayer coatings. *Appl Opt*. **39**(1) 157-67.
- 田中喜秀・脇田慎一 2010 薬学領域におけるストレス研究の最前線 ライフサポート **22**, 90-95.
- 田代学, 鹿野理子, 福土審, 谷内一彦 2005 ヒトの情動メカニズムにせまる脳イメージング研究の進歩 日本薬理学雑誌, **125**, 88-96.
- 田代信維 2002 情動とストレスの神経化学 九州大学出版
- Thammacharoen, S., Geary, N., Lutz, TA., Ogawa, S., Asarian, L. 2009 Divergent effects of estradiol and the estrogen receptor-alpha agonist PPT on eating and activation of PVN CRH neurons in ovariectomized rats and mice. *Brain Res.* **1**(1268), 88-96.
- Tomihara, K., Soga, T., Nomura, M., Korach, KS., Gustafsson, JA., Pfaff, DW., & Ogawa, S. 2009 Effect of ER-beta gene disruption on estrogenic regulation of anxiety in female mice. *Physiology & Behavior*, **96**(2), 300-306.
- Van, Gaalen, MM., Stenzel-Poore, MP., Holsboer, F., Steckler, T. 2002 Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *Eur J Neurosci*. **15**(12), 2007-2015.
- 上野修一 2005 うつ病の脳科学 四国医学雑誌**61**, 7-12.
- 梅本守 1994 生命保存システムとしての情動 (編) 伊藤正男・安西祐一郎・川人光男・市川伸一・中島秀之・橋田浩一 岩波講座 認知科学6 情動 岩波書店 2-34.
- Walf, AA., Frye, CA. 2005 ER  $\beta$ -Selective Estrogen Receptor Modulators Produce Antianxiety Behavior when Administered Systemically to Ovariectomized Rats. *Neuropsychopharmacology*, **30**(9), 1598-1609.
- Walf, AA., Frye, CA. 2006 A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 1097-1111.
- Walf, AA., Koonce, CJ., & Frye, CA. 2008 Estradiol or diarylpropionitrile decrease anxiety-like behavior of wildtype,
- Weiser, MJ., Foradori, C., Handa, RJ. 2010 Estrogen receptor beta activation prevents glucocorticoid receptor-dependent effects of the central nucleus of the amygdala on behavior and neuroendocrine function. *Brain Res.*, **1336**, 78-88.

- Weiser, MJ., Handa, RJ. 2009 Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience*, **159**, 883-895.
- Windle, R.J., Kershaw, Y.M., Shanks, N., Wood, S.A., Lightman, S.L., Ingram, C.D., 2004. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J. Neurosci.* **24**, 2974-2982.
- 山田一夫 2010 高次神経機能とホルモン 近藤保彦・小川園子・菊水健史・山田一夫・富原一哉 (編) 脳とホルモンの行動学 行動神経内分泌学への招待 西村書店 218-229.
- 山鳥重 1994 情動の神経心理学 (編) 伊藤正男・安西祐一郎・川人光男・市川伸一・中島秀之・橋田浩一 岩波講座 認知科学 6 情動 岩波書店 36-69.
- 山口拓・富樫廣子・松本真知子・泉剛・吉岡充弘 2011 幼若期ストレスによる成長後の情動行動障害 日本薬理学雑誌, **139**, 142-146.
- 山内美紀・今西泰一郎 2009 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の抗うつ・抗不安作用とセロトニン5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体の機能減弱 分子精神医学, **9**(1), 92-94.
- Yamauchi, M., Miyara, T., Matsushima, T., Imanishi, T. 2005 Desensitization of 5-HT<sub>2A</sub> receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res.* **1067**(1), 164-169.
- Yamauchi, M., Tatebayashi, T., Nagase, K., Kojima, M., Imanishi, T. 2004 Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated hypolocomotion in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* **78**(4), 683-689.
- 安井俊之・手束典子・山田正代・上村浩一・苛原稔・青野敏博 2000 更年期女性にみられる精神症状 四国医学雑誌, **56**(2), 35-39.
- Zanoveli, J.M., Nogueira, R.L., Zangrossi, H Jr. 2003 Serotonin in the dorsal periaqueductal gray modulates inhibitory avoidance and one-way escape behaviors in the elevated T-maze. *Eur J Pharmacol*, **473**(2-3), 153-161.

原稿受領日：平成26年10月1日；Received 1 October 2014

掲載受理日：平成26年12月1日；Accepted 1 December 2014