

〈8〉更年期における精神疾患の発症機序の解明と治療薬の開発

田熊 一敬

金沢大学大学院自然科学研究科病院薬学研究室

更年期を迎えた女性では、不安神経症、うつ病、認知障害など様々な精神疾患の発症増加が認められる。しかしながら、その発症機序については未だ不明な点が多い。そこで今回、卵巣摘出によるストレス誘発性精神疾患モデルを作製し、情動行動ならびに神経細胞数の変化とこれらに対するエストロゲンの補充効果を検討した。実験動物は10週齢の雌性Fisher 344系ラットを使用した。卵巣摘出手術(OVX)あるいは偽手術(sham)2ヶ月後より、拘束ストレス(6hrs/day)を21日間負荷した。ストレス負荷後、不安、抑うつ症状および認知機能について行動試験により評価を行い、さらに脳海馬領域の神経細胞数を計測した。17 β -エストラジオール(E2: 20 μ g/body/day)は、浸透圧ポンプを用いて慢性投与した。拘束ストレスを負荷した場合、sham群に比してOVX群において新奇物質探索試験での探索嗜好性の低下(認知障害)と強制水泳試験で抑うつ症状が認められた。また、海馬CA3領域での神経細胞数の減少が認められた。一方、ストレスを負荷しない場合には、OVX群とsham群の間でこれら変化に差は認められなかった。OVX群で認められたストレス誘発性行動障害ならびに神経細胞数の減少はE2の慢性投与によりsham群のレベルまで改善した。OVX動物の神経細胞はsham群と比較してストレスに対して脆弱であり、抑うつ症状や認知障害が発現されやすいことが考えられた。また、これらストレス誘発性情動行動障害の発現にエストロゲンが重要な役割を果たしていることが示唆された。また、本モデルが閉経後の認知障害やうつ症状の動物モデルとして有用であることが示唆された。

参考文献

1. 保科有希ほか. 卵巣摘出ラットのストレス誘発性認知障害に対するラロキシフェンの効果. 日本更年期医学会雑誌, 2006(印刷中)