

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	遅延型産後うつ病モデル動物の作製および新規治療法の基盤研究 －遅延型産後うつ病の基礎研究－
キーワード	①産後うつ病、②モデル動物、③オキシトシン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ハマダ サチエ 濱田 幸恵
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	北里大学 医療衛生学部 助教
現在の所属先・職位等	北里大学 医療衛生学部 助教
プロフィール	総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理学専攻 博士課程 修了。 博士(理学)を取得。自然科学研究機構 生理学研究所 研究員、京都大学 医学研究科 研究員、東京理科大学 薬学部 助教を経て、 2016年より現職に着任。精神疾患の病態解明と治療法の開発を目指した基礎研究を行っています。

1. 研究の概要

近年の臨床研究において遅延型産後うつ病が確認されており、授乳中のオキシトシン濃度変化がうつや不安症状に関連しているという報告もあるが、そのメカニズムについては未だ明らかにされていない。そこで申請者は、遅延型産後うつ病の病態を解明するためには新たな病態モデル動物の開発が必要であると考えた。本研究では、遅延型産後うつ病モデル動物を作製し、オキシトシンに着目したうつ症状の機序を解明する。さらに、新規治療薬を用いたうつ症状の改善効果について検討する。遅延型産後うつ病の基礎研究は、産後女性の健康のみならず子供の発育にも関わる重要な研究である。

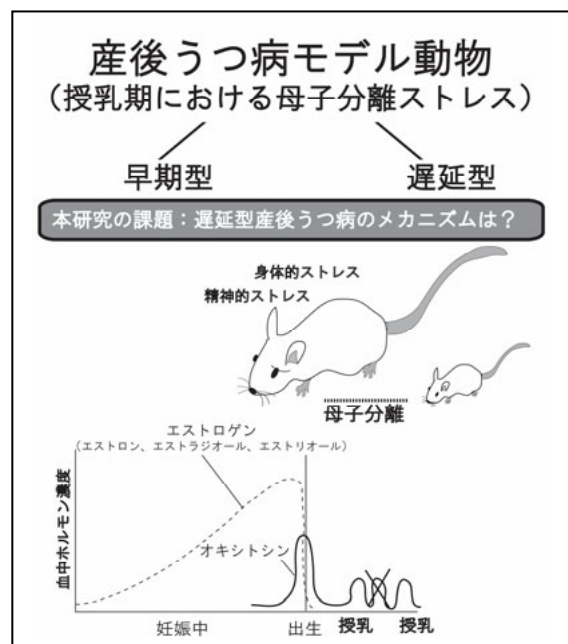
2. 研究の動機、目的

産後うつ病は、アメリカ精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版では産後4週以内に発症、世界保健機構による疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版では産後6週以内に発症と定義されている。しかし近年では、産後1年までに発症する広い定義が一般的に使用されている(米国精神医学会2013;世界保健機構2018)。パリ大学のTabekaらは2011～16年に出産した白人女性を対象としたコホート研究において早期型産後うつ病と遅延型産後うつ病それぞれの有病率を報告した(*BJOG* 128(10):1683-1693, 2021)。また、東北大学のコホート研究において、産後1年にうつ症状を呈した母親のうち約半数は産後1カ月ではうつ症状を呈しなかった遅延型産後うつ病であることを報告している(*J Affect Disord* 295:632-638, 2021)。しかし、日本の産婦健康検診は各市区町村から委託を受けた病院、診療所及び助産所において実施されるものであるが、健診項目のうち精神状態の把握については多くの自治体で産後1ヶ月のみであり、より長い経過観察が必要かもしれない。そのうえ、臨床研究では症例数の確保、社会的背景などの様々な要因により、遅延型産後うつ病のメカニズム解明に至っておらず、基礎研究が必要とされている。

オキシトシンは、分娩・授乳および乳児との絆を含む様々な母性行動に必須なホルモンであり、産後うつ病において重要な役割を持つと仮定されている。過去の報告において、産後8週

間母乳育児をした女性のうち血中オキシトシン濃度と不安スコアで逆相関していたが、産後2週間の時点ではこの違いは認められなかった (*J Womens Health (Larchmt)* 22(4):352-361, 2013)。Thul らによる総説では、内因性オキシトシンに焦点を当てた12の研究のうち8つの研究において血漿オキシトシン濃度と抑うつ症状の間に逆相関を示唆する結果を得ているが、合成オキシトシン静脈内投与により抑うつ症状が改善するかどうかは結論が出ていない (*Psychoneuroendocrinology* 120:104793, 2020)。つまり、産後うつ病患者の血中オキシトシン濃度は抑うつ症状に影響を与えているが、合成オキシトシン投与では改善できない理由が存在する。

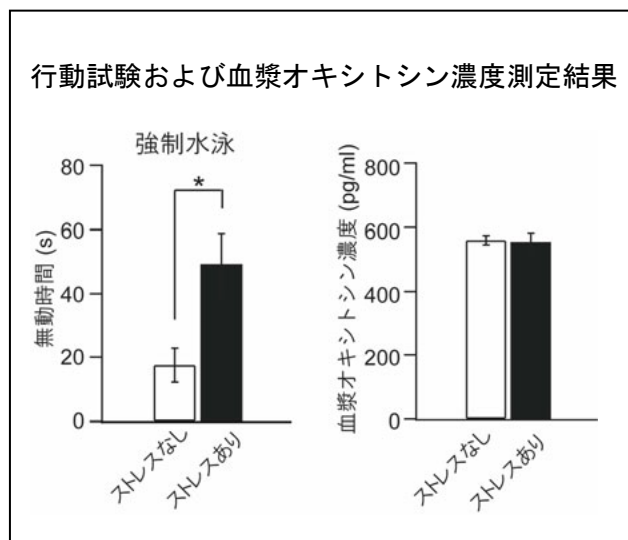
申請者は、その理由として産後うつ病の発症時期ではないかと考えている。早期産後うつ病は、妊娠後期に上昇した女性ホルモン濃度が出産後に劇的に低下する「エストラジオール離脱仮説」が提唱されている (*Compr Psychiatry* 44(3):234-246, 2003)。申請者は、エストラジオールは産後4週にはほぼゼロになることから遅延型は早期型と異なる病態メカニズムだと考え、研究を開始した。



3. 研究の結果

産後うつ病モデル動物の作製方法として母子分離ストレスがある。これまで母子分離ストレスは生後すぐの開始であったが、本研究では離乳可能時期から3日間母子分離ストレスを与えた。行動試験として強制水泳試験を母子分離ストレスなし群とストレスあり群において行った。ラットは逃避不可能な水槽中で強制水泳を負荷すると、逃避行動の後に無動行動が認められる。無動行動はラットが水槽中から逃避を放棄した絶望状態を意味すると考えられている。本研究において、母子分離ストレスなし群に比べてストレスあり群で有意に無動時間の延長を確認した (上右図)。

続いて強制水泳試験終了後60～90分仔ラットと同居させた後に血液を採取し、ELISA法を用いて血漿オキシトシン濃度を測定した。その結果、母子分離ストレスあり群とストレスなし群に有意な差は認められなかった (右図)。血漿オキシトシン濃度変化はストレス負荷からの回復が早い可能性がある。そこで、現在脳内のオキシトシン濃度を検討中である。



4. 研究者としてのこれからの展望

日本の少子化問題は重大な課題である。申請者は、第2子以降の出産をためらう第2子の壁を解決したいと考えている。第2子の壁を感じる理由として、経済的な理由のみならず「心理的な理由」が増加傾向にある。申請者は、この心理的な理由のひとつに産後うつ病があると考えており、基礎研究でうつ症状を軽減できるような環境の提案や適した治療薬の探索を続けていく予定である。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2023 年度女性研究者奨励金を賜りまして、誠にありがとうございます。本奨励金により、遅延型産後うつ病モデル動物を作製することができました。新たな試みでしたが、本奨励金のおかげで様々な予備検討を遂行することができました。今後も女性研究者の活躍のため、奨励金のご支援をどうぞよろしくお願い致します。