

# グルココルチコイドがうつ様行動と脳内神経活動に及ぼす影響

行動生理学研究室 荒川泰歌

## <目的>

うつ病発症の要因として、慢性的なストレスが最も主要な因子と考えられており、その病態として血中グルココルチコイド (GC) の慢性的な過剰増加が挙げられている。GCは生体がストレスを受けた際に副腎皮質から分泌され、血糖値上昇や抗炎症作用を引き起こすなど、様々なストレスに対して生体の恒常性を維持するために必須のホルモンである。しかし、GCの慢性的な分泌は、ストレス適応機構の破綻を引き起こし、脳へもダメージを与える可能性が示唆されている。

先行研究において、一過性の合成 GC 投与は、抗不安効果をもたらすことが報告されており、このことから、一過性の血中 GC 濃度増加は抗うつ効果ももたらす可能性が考えられる。そこで本実験では、一過性の血中 GC 濃度増加がうつ様行動と脳内神経活動に及ぼす影響について検討した。

## <方法>

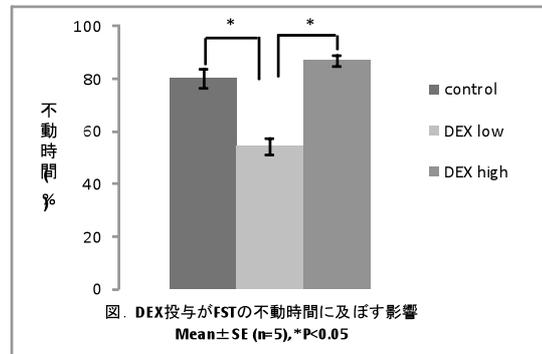
本実験では、C57BL/6 マウス雄 (6 週齢) を使った。GC として合成 GC のデキサメタゾン (DEX) を用い、マウスをコントロール群 (Saline)、DEX 低濃度群 (1 mg/kg)、DEX 高濃度群 (10 mg/kg) にわけ、各条件で腹腔内投与した。その後、GC の効果を見るために、うつ様行動および脳内神経活動を検討した。

うつ様行動をはかるために、各条件で腹腔内投与してから 30 分後に強制水泳テスト (FST) を行った。

また、同濃度で腹腔内投与してから 120 分後にマウスの脳を摘出し、脳内神経活動を評価するため神経活動マーカーである c-Fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的手法を用いて定量化した。対象部位は、抗うつ・抗不安に関連する DRN (背側縫線核)、ストレスに関連する PVN (視床下部室傍核)、不安に関連する CeA (扁桃体中心核) とした。

## <結果と考察>

FST の不動時間は、高濃度群とコントロール群で有意な差はなかったが、低濃度群はコントロール群・高濃度群よりも有意に短かった (図)。このことから、低濃度の DEX はうつ様行動を減少させると考えられる。



DRN の c-Fos 陽性細胞数は、コントロール群と比較して、高濃度群で有意な増加はなかったが、低濃度群で有意に増加した。

PVN の c-Fos 陽性細胞数は、DEX 投与により増加し、高濃度群よりも低濃度群で有意に増加した。

CeA の c-Fos 陽性細胞数は、DEX 投与により減少したが、濃度による違いは見られなかった。

このことから、一過性の DEX 投与は、PVN の神経活動を高めることでストレス反応を進め、CeA の神経活動を低下させることで不安を減少させた可能性がある。さらに、低濃度であれば、DRN の神経活動を高めることで抗うつ効果をもたらした可能性がある。一般的に、DRN にはうつ病患者で活動低下が見られるセロトニン (5-HT) 神経があることが知られており、本研究の結果から、低濃度の DEX は DRN にある 5-HT 神経の活動を高め、抗うつ効果をもたらす可能性があることが示唆される。

以上のことから、一過性の低濃度 DEX 投与は、DRN の 5-HT 神経を活性化させ、PVN のストレス反応を進め、これが FST におけるうつ様行動の減少、すなわち、抗うつ効果をもたらすものと考えられる。

## <総括>

本実験では、一過性の DEX 投与は、うつに関連する脳部位に影響を及ぼし、抗うつ作用をもたらすことが示唆された。

このことから、適度なストレスは抗うつ効果を得るために重要であると考えられる。