

鉄欠乏状況下における慢性ストレスがうつ誘発に及ぼす影響

行動生理学研究室 山田祥伍

[背景・目的] 近年、気分障害のひとつであるうつ病の発症が社会問題となってきた。発症の主要な原因として慢性ストレスの関与が知られており、慢性ストレスは脳内セロトニン神経系の活動低下やHPA軸（生理学的ストレス反応系）の過剰反応、さらに海馬の萎縮を引き起こし、うつ病を発症することが考えられている。一方、栄養素のひとつである鉄分の欠乏によってうつ病が発症しやすくなることが示唆されている。このことから慢性ストレスによるうつ誘発に鉄欠乏状況が促進的に作用することが考えられる。しかし、うつ誘発に対する慢性ストレスと鉄欠乏の相互作用に関してはこれまで明らかにされていない。そこで本研究では、鉄欠乏状況下における慢性ストレスがうつの誘発、及びうつに関連する脳神経系に及ぼす影響について検討した。

[実験方法] 被験動物としてWistar系雄ラットを用い、通常食+非ストレス群（N/C群）、通常食+ストレス群（N/S群）、鉄欠乏食+非ストレス群（I/C群）、鉄欠乏食+ストレス群（I/S群）の4群に分けて（4匹/群）4週間飼育した。通常食群には、鉄充足試料（AIN93G、Fe 54mg/kg）、鉄欠乏食群には、鉄欠乏試料（AIN93G低Fe、Fe 5mg/kg）を与えた。またストレス群には、7種類の予測不可なストレスを1日に1種類ずつ毎日負荷した。飼育開始から4週間後、うつ様行動の変化を評価するために強制水泳テストを行った。強制水泳テスト後に脳を摘出し、免疫組織化学的手法を用いて、脳内神経活動に関しては、視床下部室傍核（HPA軸の起始核）と中脳背側縫線核（セロトニン神経系の起始核）を標的脳部位としてFos-B蛋白質（長期的神経活動のマーカー）の発現数を定量化し、また海馬における幼若神経細胞（神経新生の指標）の発現を評価した。

[結果・考察] 強制水泳テストにおける不動時間は、N/C群と比べてI/S群で有意に長く、N/S群、I/C群でもN/C群と比べると長い傾向を示した。このことから、鉄欠乏、ストレス単条件だけでもうつが誘発される傾向にあり、2条件だと更に促進されることが分かった。神経活動に関しては、視床下部室傍核のFos-B蛋白質は、I/S群で最も高かったが、中脳背側縫線核では、I/C群、I/S群でわずかに発現数が減少している傾向にあった。海馬では幼若神経細胞の発現がI/S群で最も少なかった。これらの結果から、鉄欠乏は慢性ストレスによるうつ誘発に促進的に作用し、その背景には、視床下部室傍核の神経活動の増加と、海馬の神経新生の低下が、関与していることが示唆された。

鉄欠乏状況下における慢性ストレスの影響を行動神経科学的アプローチにより検討した。その結果ストレス、鉄欠乏の単条件でも、うつ誘発促進の傾向を見せ、2条件時だと更に大きく促進されることから、鉄欠乏状態が慢性ストレスによるうつ病誘発に促進的に作用することが示された。この背景には、鉄欠乏状況によって海馬の神経新生が減少、視床下部室傍核の神経活動を増加させ、うつの誘発を促進させた可能性が考えられる。