

うつ誘発に対する鉄欠乏と慢性ストレスの相乗効果

行動生理学研究室 古屋里佳子

【背景・目的】わが国では貧血である人が多く、その8~9割が鉄欠乏性貧血だと言われている。体内の鉄分が不足すると頭痛や疲労を生じるだけでなく、否定的な感情が増加し、うつ発症につながることを示唆されている。一般的に、うつ病の発症は慢性ストレスが関与すると言われていることから、鉄欠乏に慢性ストレスが組み合わさった場合には、うつ病の発症リスクが高まる可能性が考えられる。本研究では軽度の鉄欠乏と、弱い慢性ストレスを用い、うつ誘発に対する鉄欠乏と慢性ストレスの相乗効果について検討した。また、うつ病の神経病態として、脳内セロトニン神経系の活動低下、視床下部室傍核(ストレス反応に関連)の過剰活性、海馬(記憶・情動に関連)の萎縮が示唆されていることから、これらの神経系への影響についても検討した。

【実験方法】Wistar系雄ラットを通常食飼育群(Fe 35mg/kg)と鉄欠乏食飼育群(Fe 5mg/kg)の2群に分け、それぞれに慢性ストレス(Unpredictable chronic mild stress ; UCMS)の有無条件を設定した(計4群、8匹/群)。各条件で4週間飼育後、強制水泳テストを用いてうつ様行動を評価した。その後、脳を摘出し、中脳背側縫線核(セロトニン神経系の起始核)と視床下部室傍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)陽性細胞数を定量化し、飼育期間中の神経活動を評価した。また、海馬神経新生(BrdU : 細胞増殖と生存のマーカー、DCX : 幼若神経細胞のマーカー)についても評価した。

【結果・考察】鉄欠乏の程度や慢性ストレスの強さは重度でないにも関わらず、行動や脳神経系に以下のような変化を引き起こした。鉄欠乏群では、UCMSの有無に関わらず、うつ様行動は増加したが、鉄欠乏とUCMSの相乗効果は見られなかった。神経活動に関しては、中脳背側縫線核での群間の差は見られなかったが、視床下部室傍核におけるFosB陽性細胞数は通常食群と鉄欠乏食群ともにUCMSにより増加しており、鉄欠乏食群の方が全体的に高い値であった。海馬神経新生については、BrdU陽性細胞数においてUCMSの顕著な影響は見られなかったが、鉄欠乏により減少していた。DCX陽性細胞数も鉄欠乏により減少していたが、UCMSの影響は通常食群にのみ現れ、鉄欠乏食群でさらに減少することはなかった。以上のことから、慢性ストレスや鉄欠乏は軽度であったとしてもうつ誘発の危険因子となることが示唆され、特に鉄欠乏は慢性ストレスよりもうつ病発症リスクを高める可能性が考えられる。この背景には、鉄欠乏による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強く関与していることが示唆される。

うつ誘発に対する鉄欠乏と慢性ストレスの相乗効果について検討した。その結果、鉄欠乏や慢性ストレスは軽度であってもうつ様行動やうつに関する脳神経系に変化をもたらしたが、2要因の相乗効果は見られなかった。本研究では、慢性ストレスに比べ、鉄欠乏はうつ発症とより関連が強く、鉄欠乏による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強く関与していることが示唆された。