

(西暦) 2022 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名 (注: 学位論文題名が英語の場合は和訳をつけること)

鉄欠乏性貧血はうつ発症の危険因子か

学位の種類: 修士 (健康科学)

東京都立大学大学院

人間健康科学研究科 博士前期課程

人間健康科学専攻 ヘルスプロモーションサイエンス学域

学修番号:

氏名: 中野 昂

(指導教員名: 北 一郎)

注: 1 ページあたり 1,000 字程度 (英語の場合 300 ワード程度) で、本様式 1~2 ページ (A4 版) 程度とする。

うつ病は不安や焦り、意欲の低下、睡眠障害や食欲・性欲の減退といった、様々な心理的・身体的症状を引き起こす気分障害である。罹患者は年々増加しており、羅病費用などによる経済的損失は大きな問題となっていることから、早急な予防や対策が必要である。

近年、うつ病と鉄欠乏性貧血の関連が臨床例などから示唆されている。疫学調査で鉄欠乏性貧血とうつ病の質問票調査との間に正の相関があることが報告されており、また血清中の平均フェリチンレベルがうつ病患者で有意に低いことが報告されている。これらのことから、鉄欠乏性貧血はうつ病の神経病態に影響を及ぼし、うつ病の発症に関与する可能性が考えられる。しかし、鉄欠乏性貧血とうつ病の関係は臨床的知見や疫学的調査による現象論的知見がほとんどであり、鉄欠乏性貧血とうつ病発症の関連について明確になっていないとは言えない。

うつ病の神経病態として、脳内のセロトニン神経伝達の不全や脳由来神経栄養因子 (Brain derived neurotrophic factor: BDNF) の減少、海馬神経新生の低下が知られている。鉄分は栄養素 (補因子) としてセロトニンの合成や BDNF mRNA の発現に関わり、さらにセロトニンや BDNF は海馬神経新生にも影響することが示唆されている。このことから鉄欠乏性貧血はうつ病発症の危険因子として作用する可能性が考えられる。もし鉄欠乏性貧血がうつ病発症の危険因子であるとすると、うつ病発症の主要な原因がストレスであるといわれていることから、鉄欠乏性貧血状態ではストレスに対する脆弱性が高まっており、うつ病を発症するほどではないストレスであってもうつ病が引き起こされる可能性が高いと考えられる。しかし、実際にうつ病発症に対するストレス脆弱性が鉄欠乏性貧血によって高まるかどうかは不明である。

本研究では、鉄欠乏性貧血がうつ発症の危険因子として作用するかを明らかにするため、鉄欠乏性貧血モデル動物のうつ様行動および脳内のうつ関連因子について検討し、さらに鉄欠乏性貧血状態がうつ発症に対するストレス脆弱性に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。この目的を達成するため、研究課題 1 では、鉄欠乏性貧血モデル動物を作製し、鉄欠乏性貧血がうつ様行動およびうつ関連因子 (中脳背側縫線核セロトニン神経細胞数、海馬 BDNF 量、海馬神経新生) に及ぼす影響を検討した。研究課題 2 では、うつ病を起こさない程度の軽度なストレスを鉄欠乏性貧血モデル動物に与え、うつ発症に対するストレス脆弱性について検討した。

研究課題 1：鉄欠乏性貧血がうつ様行動および脳内うつ関連因子に及ぼす影響

被験動物として 6 週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。ラットは普通食群 (CTL 群：Fe 38.5mg/kg 含有飼料) と鉄欠乏食群 (ID 群：Fe 3.2mg/kg 含有飼料) に分けられ 4 週間飼育し、ID 群を鉄欠乏性貧血モデル動物とした。その後、うつ様行動を評価するために、スクロース嗜好性試験、強制水泳試験、尾懸垂試験の 3 つの行動実験を行った。うつ関連因子の評価に関しては、脳摘出後、免疫組織化学染色を用いて、中脳背側縫線核のセロトニン神経細胞数、海馬神経新生の指標であるダブルコルチン (DCX) 陽性細胞密度を計測した。さらに海馬 BDNF 量については ELISA 法を用いて計測した。鉄欠乏性貧血の指標であるヘマトクリット値は 4 週間の飼育後、ID 群で CTL 群に比べて有意に減少した。行動実験の結果、ID 群は CTL 群に比べて強制水泳試験での不動時間は有意に増加した。スクロース嗜好性試験および尾懸垂試験においては有意なうつ様行動の増加は見られなかった。うつ関連因子に関しては、セロトニン陽性細胞数は CTL 群に比べて、ID 群で有意な減少が見られたが、BDNF 濃度には群間に有意な差は見られなかった。DCX 陽性細胞密度においては、CTL 群と ID 群で有意な差は見られなかった。以上の結果から、鉄欠乏性貧血モデル動物においては、うつ症状を発症しやすい状態になっている可能性が示唆された。

研究課題 2：鉄欠乏性貧血モデル動物におけるうつ発症に対するストレス脆弱性の検討

被験動物として 6 週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。ラットは普通食群 (CTL 群)、鉄欠乏食群 (ID 群) に分けられ、さらにそれぞれの群をストレス群 (STR 群)、非ストレス群 (no-STR 群) に分け、計 4 群で 4 週間飼育した。STR 群においては、4 週間の飼育後、1 日 2 時間の拘束ストレスを 1 週間付加した。その後、研究課題 1 と同様にうつ様行動およびうつ関連因子について検討した。4 週間の飼育後、ヘマトクリット値は研究課題 1 と同様に ID 群で有意に減少した。行動実験の結果、強制水泳試験および尾懸垂試験の不動時間に対して鉄欠乏要因の主効果のみが認められ、ID 群でうつ様行動が増加する傾向にあった。また、脳解析の結果、セロトニン陽性細胞数については、no-STR 群において実験 1 と同様に ID 群 (no-STR/ID) で有意な減少が認められた。また、STR 群の CTL 群 (STR/CTL) では no-STR/CTL 群に比べてセロトニン陽性細胞数は減少する傾向にあったが、STR/ID 群との間に有意な差は認められなかった。BDNF 濃度については、ストレス要因による主効果のみが認められ、no-STR 群に比べて STR 群で BDNF 濃度が減少していることが示された。DCX 陽性細胞密度については、CTL 群に比べて ID 群で減少傾向にあったものの有意な差は見られなかった。これらの結果から、本研究で用いた軽度ストレスは、セロトニン陽性細胞数、BDNF を減少する傾向にあるが、鉄欠乏性貧血モデル動物のうつ様行動およびうつ関連因子に強く影響していなかったと考えられる。

本研究結果から、鉄欠乏性貧血モデル動物においてうつ様行動の増加傾向、うつ関連因子のうちセロトニン神経、海馬神経新生の減少傾向が示され、このことは鉄欠乏性貧血がうつ病発症の危険因子である可能性を示唆する。しかし、本研究で用いた軽度ストレスにおいて、鉄欠乏性貧血モデル動物に対する付加がうつ様行動およびうつ関連因子に強く影響しているかどうかについては確認できなかった。今後、鉄欠乏性貧血におけるうつ発症に対するストレス脆弱性について、ストレスの付加法も含め検討することが必要であると考えられる。