

2023 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	毛利彰宏
研究機関名	藤田医科大学
所属部署名	大学院保健学研究科レギュラトリーサイエンス分野
役職名	分野教授
研究課題名	うつ病を予防するセルフマネジメントシステムの構築
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

うつ病前段階である抑うつ群において食習慣の変化があることを発見した。昨年度、ストレス下における食習慣の変化はストレス応答性を変化させ、認知機能に影響を与えた。さらに、モノアミン神経への影響を検討したところ、モノアミンの代謝に影響を与えるとともにその受容体の発現変化を惹き起こした。ストレス下における食生活の変化は末梢機能に影響を与え、脳内の遺伝子発現変化が認められた。本年度は実験を継続し、①ストレス下における食習慣変化による行動変化に対する各抗うつ薬の応答性を評価したところ、特定の抗うつ薬で改善作用を示した。②生活習慣モデル動物を作成したところ、同様のうつ様行動と神経機能変化および抗うつ薬の応答性が認められた。③脳内のみで生活習慣病モデルを再現したところ、うつ様行動と神経機能低下が認められた。これまでの成果をもとに、生活習慣の変容や生活習慣病を合併するうつ病患者の病態解明および抗うつ薬の選択基準の提案について、精神科医および製薬企業に打診していきたい。

産後抑うつ群では、妊娠期および産後期にそれぞれ異なるトリプトファン代謝物の血漿濃度が変動した。一方、妊娠期にストレスを負荷することで、実験動物で産後抑うつを再現した。妊娠期ストレス下において、臨床知見と同様のトリプトファン代謝物の血漿濃度の変動が認められ、ヒトの産後抑うつ群と共通の変化が認められた。これらトリプトファン代謝産物の変化に関連した中枢・末梢臓器でのトリプトファン代謝酵素群の発現変化について検討を行ったところ、妊娠期ストレス負荷により、末梢臓器においてトリプトファン代謝酵素群の発現が変化することから、このような末梢臓器での発現変化がトリプトファン代謝物を変動させることになったと考えられる。一方、中枢神経系ではトリプトファン代謝酵素の発現変化は有意に認められなかった。以前、雄性マウスにストレス負荷した際には末梢臓器におけるトリプトファン代謝酵素の発現低下とともに、ヒトの抑うつ群と同様に血中でトリプトファン代謝物が増加した。しかし、これらの変動は妊娠期ストレス負荷時と異なるトリプトファン代謝産物であった。すなわち、妊娠期の産後うつ群と抑うつ群で変動するトリプトファン代謝物の違いはストレスに反応する末梢臓器の違いが関わっていることが示唆された。