

学位番号甲第 492 号

学位申請者 : せき やま た ま み
関 山 夕 マ ミ

主 論 文 : Increased blood serotonin concentrations are correlated with reduced tension/anxiety in healthy postpartum lactating women

(産後の健常・授乳女性において、血中セロトニン濃度の増加が緊張・不安を減少させる)

著 者 : Tamami Sekiyama, Yasushi Nakatani, Xinjun Yu, Yoshinari Seki, Ikuko Sato-Suzuki, Hideho Arita

公 表 誌 : Psychiatry Research (2013 March 28. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.009 [Epub ahead of print])

論文内容の要旨 :

【背景と目的】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)が抗うつ・抗不安作用を有することからも明らかのように、中枢・神経伝達物質であるセロトニン(5-HT)は気分調節に重要な役割を持つ。本研究では、気分/不安障害のリスクが高まる産後早期における中枢 5-HT システムの役割を検討するため、妊娠～産後期における健康女性気分変化と(中枢 5-HT レベルの指標として)血中 5-HT 濃度の変化、およびそれらの 2 つの関係を調べた。さらに産後の脳内 5-HT システムに影響する因子として、血清エストロジオールと血漿オキシトシン(OXT)に着目し、関係を解析した。

【対象と方法】

被験者は妊娠～産後・授乳期の健康な女性 28 名(産後群; 平均年齢 33.1 歳)、産後は全員が授乳を行った。血中 5-HT 濃度の測定と POMS 心理テストによる気分評価を、妊娠第三期(産前コントロール; 妊娠 33-40 週)、産後早期(産後 1 週: 1-6 日)、産後後期(産後 3-4 週: 19-25 日および産後 6-7 週: 36-47 日)の 4 回実施した。エストロジオールは上述の 4 時期に、血漿 OXT は産後早期の授乳 30 分以内に測定した。コントロールとして非妊娠健康女性

28名(非妊娠群;平均年齢33.2歳)を対象に血中5-HTの測定とPOMS心理テストを行い、産後群との比較を行った。

【結果】

産後早期の血中5-HTとPOMS・緊張/不安スコアの平均値は、妊娠第三期および非妊娠群と差を認めなかった。しかし、産後後期の血中5-HT濃度および緊張/不安スコアは妊娠第三期、産後早期および非妊娠群に比べそれぞれ有意に増加および減少した。さらに、血中5-HT濃度と緊張/不安の関係について個々対象者別に相関性を調べたところ、妊娠第三期と産後後期で有意な負の相関を認め、また産後早期でも負の相関傾向を示した。5-HT濃度に影響するエストラジオールの血中濃度を測定した結果、産後、非常に減少したが、妊娠・出産に伴う正常範囲の変化であった。一方、産後早期の授乳30分以内の血漿OXT平均濃度(n=12)は、非妊婦の臨床的正常値より6倍以上高かった。

【考察】

本研究により産後群の妊娠第三期および非妊娠群に比べ、産後後期において有意な血中5-HT濃度の増加と、緊張・不安スコアの有意な減少が明らかとなった。さらに、この2つのパラメーターは、妊娠第三期と産後後期で負の相関、また産後早期でも負の相関傾向を示したことから、妊娠/産後後期の女性の気分調整における5-HTシステムの密接な関与が示唆された。

このような事象を誘発する要因についてエストラジオールが5-HT分解酵素・モノアミン酸化酵素(MAO-A)の抑制作用を示すことを考えると、産後のエストラジオールの激減はMAO-Aの脱抑制・活性化を生じ、その結果5-HT分解が促進することにより血中5-HT濃度は減少すると推測された。実際に近年のPET研究では、産後4-6日の女性の様々な脳部位でMAO-Aが増加することが報告されている(Sacher et al, 2010)。これらを踏まえると、産後のエストラジオール激減は、脳内5-HTシステムの抑制因子になりうると考えられた。しかし、産後早期の血中5-HT濃度は、出産前や非妊婦と比べて差がなかったことから、他の要因による脳内5-HTシステムの活性化が示唆された。そこで、申請者らは以下のような仮説をたてて、さらに解析を行った。

授乳時の血中OXT増加が射乳を誘発することはよく知られており、同時に脳内にもOXTが放出されると報告されている(Neumann et al, 1993)。また、マウスの背側縫線核の5-HT神経にOXTレセプターが存在し、そこにOXTを注入すると脳内5-HT分泌の増加と不安関連行動の減少が観察されたと報告されている(Yoshida et al, 2009)。また、Johnston and Amico (1986)らは、産後の授乳による血中OXT濃度が産後6ヶ月間漸増すると報告している。これらの報告を基に、産後の授乳誘発性・OXT分泌は脳内5-HTシステムの活性化因子になりうると考えた。本研究において産後早期に血中5-HT濃度と緊張/不安スコアが変わらなかったのは、5-HTシステムに対するエストラジオールの減少とOXTの増加の混在によると推察される。産後後期の緊張/不安スコアの減少に伴う血中5-HT濃度の有意な増加については、エストラジオール量(抑制因子)は低い状態が維持されており、OXTによる脳内5-HTシステム活性作用の増強が示唆される。

本研究の結論として、産後後期の健康な授乳女性では、血中5-HT濃度の増加とともに緊張/不安が減少する。この変化には、脳内5-HTシステムに対する抑制(出産に伴うエストラジオールの減少)と活性(授乳誘発性・OXT放出の増加)が複雑に作用した結果であると考えられる。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 492 号	氏 名	関 山 夕 マ ミ
論文審査担当者	主 査	宮 崎 修 一
	副 査	坪 井 康 次
	副 査	水 野 雅 文
	副 査	森 田 峰 人
	副 査	久 布 白 兼 行
<p>論文審査の結果の要旨：</p> <p>産後 1 週間以内に情緒不安定などの変化いわゆる「postpartum blues」になる母親が 15%あるが、この状態は一過性であり殆ど自然治癒する。この「postpartum blues」の発生機序については不明な点が多い。本論文は、この状態に抗不安作用のあるセロトニン神経が関与するとの仮説を検証し解析したものである。全血中のセロトニン濃度の変動は脳内セロトニン変動を反映するとの報告を基に、セロトニン神経の活性指標としている。対象は、初産となる 8 人を含む妊婦 28 人（平均年齢：33.1±4.4, 21 - 41 歳）で、正常分娩、解析期間中は母乳育児を行ったものとした。妊娠していない健康な女性 28 人（平均年齢：33.2±5.0, 24 - 43 歳）を対照群とした。血液中のセロトニンおよびエストラジオール測定のための採血および POMS (profile of mood states) アンケートは、妊娠 3 期、分娩後 1 週、分娩後 3-4 週および分娩後 6-7 週に実施した。オキシトシン測定のための採血は、分娩後 1 週で授乳開始 30 分以内の母親 12 人に対して実施した。その結果、血中セロトニン平均濃度は、分娩後 3-4 週および分娩後 6-7 週では、対照群、妊娠 3 期、分娩後 1 週と比較して有意に高かった。POMS アンケートの緊張／不安スコアは、分娩後 3-4 週および分娩後 6-7 週は対照群、妊娠 3 期、分娩後 1 週と比較して有意に低かった。活力スコアは、分娩後 1 週に比べ分娩後 3-4 週が有意に低かったが、その他の時期には有意差はなかった。疲労スコアは、検討した期間で変化はなかった。セロトニン分解系を抑制することが知られているエストラジオールの血清濃度は、既知のごとく分娩後急速に低下した。一方、セロトニン神経系を活性化することが知られているオキシトシンの血漿濃度は、分娩後の授乳中は高値 31.5±23.2 μU/mL（非妊娠女性では 5 μU/mL 以下）であった。以上のことから、「postpartum blues」にはセロトニン神経系の変動が密接に関与し、この変動にはエストラジオール減少による抑制とオキシトシン増加による活性化が相互に作用していることが示された。</p> <p>4 月 22 日の公開審査において審査委員から、①解析期間中の授乳状態、妊娠三期の期間、初産と経産婦の混在などの対象の条件設定について、②授乳中のプロラクチン分泌亢進の影響について、③測定を業者に依頼したことによる利益相反などについて質問があったが、申請者は今後の検討課題を明確に示しながら的確に回答した。以上のごとく、本審査委員会は、申請者の論文内容は今後の臨床に有益な資料を提供するものであり、学位に値すると全員一致で判定した。</p>		