

論文内容の要旨

Differential effects of neonatal SSRI treatments on
hypoxia-induced behavioral changes in male and female offspring

SSRI の新生児期における投与は胎児期低酸素で惹起される行動異常に対して
雌雄で異なる効果を示す

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学 分野

研究生 永野 玲子

Neuroscience 2017 年掲載予定

【背景】妊娠中の感染やストレス、薬物暴露等が変化させる子宮内環境は胎児の脳神経系の発達に影響を与えることが様々な研究から報告されている。低酸素も子宮内環境変化の1つであると考えられるが、妊娠終期における低酸素が胎児の脳神経発達にどのように影響し、成長後にどのような表現型として顕在化してくるのかは不明な点が多い。さらに、胎児期低酸素が子に惹起する変化に対しての介入方法についての知見は殆ど無い。ラットにおいては、妊娠終期における一時的な子宮動脈結紮によって胎仔の脳神経細胞内のミトコンドリアの機能不全を誘導することが確認されている。本研究では、マウスを用いて同様の子宮動脈結紮を施行し、一過性の低酸素状態が仔の成長後の行動にどのような影響を与えるかを検討すると共に、観察された行動変化を予防するための介入法を検討した。

【方法】C57BL/6 マウスを用い、妊娠 16 日に双角子宮の片側の子宮動脈を 30 分間クリップで結紮（低酸素群）し、反対側は無処置とした（対照群）。妊娠 19 日目に帝王切開にて出産させ、体重を測定した。自発呼吸を確認できた個体は、養育能力の高い ICR マウスに養育させた。成長後（8 週以降）、オープンフィールド試験、明暗選択箱試験、高架式十字迷路試験、プレパルス阻害試験、強制水泳試験、恐怖条件付け試験を用いた行動解析を行った。行動解析後に脳を摘出し、前頭前皮質および海馬におけるセロトニン、ドパミン及びそれらの代謝産物を HPLC 法を用いて定量した。薬物による介入においては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるフルオキセチン（FLX）またはエスシタロプラム（ESC）のいずれかを生後 3 日から 21 日に離乳するまで、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度で皮下注射による投与を行った。本研究は、日本医科大学実験動物倫理委員会の承認の下に行った（承認番号 27-033）。

【結果】雄の仔においてのみ、低酸素群における出生体重の有意な減少が認められた。行動解析においては、雄では強制水泳試験において無動時間の有意な延長が低酸素群で、雌ではプレパルス阻害試験において阻害の有意な低下が低酸素群でそれぞれ観察された。その他の行動試験においては有意な変化は観察されなかった。脳内のセロトニンおよびド

パミン量の解析については、主要な変化として雌の海馬におけるドパミン量の有意な増加が認められた。SSRIによる早期介入については、FLXが雌雄ともに低酸素群における行動異常を改善したのに対し、ESCは雌の行動異常しか改善しなかった。一方、雌の低酸素群で認められた海馬におけるドパミン量の増加はFLXおよびESCいずれによっても対照群と同レベルとなった。

【考察】妊娠終期における低酸素状態は、仔に対し雌雄で異なった行動異常を引き起こし、脳内ドパミン量の変化も雌でのみ観察されたことから、脳神経系の発達に対し雌雄で異なる影響を及ぼすと考えられた。一方、SSRIは、脳虚血後に起こる神経障害に対して効果を示すことが知られているが、本研究においても行動異常を改善し、これに伴って雌ではドパミン量も正常化させたことから、SSRIによる早期介入が妊娠終期の低酸素暴露に対して一定の効果を持つ可能性が示された。SSRIの作用機構および個々の薬物間の効果の違いについては現時点では不明である。FLXとESCはセロトニントランスポーターに対する阻害選択性の相違が知られている。また、両薬ともに黒質においてドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素を減少させる作用が報告されており、少なくとも雌においては、一部の行動変化はドパミン作動神経系を介していることが示唆される。

本研究の結果から、胎児の低酸素状態を事前に把握することができれば、生後早期に適切な方法で介入することにより、将来起こりうる精神行動発達変化を制御できる可能性があると考えられる。