

母体環境が子の精神発達に及ぼす影響と漢方薬の治療可能性

国際医療福祉大学 薬学部 薬学科 薬理学分野 5年

おおあくれいと

大阿久礼人、石嶋竜成、岡村 希、菅沼 碧、中田 薫

【概要】 これまでの臨床研究において、妊娠中の母親へのストレスが生まれた子の精神発達に影響を及ぼすことが明らかにされている。本研究では、胎生期ストレス曝露モデルマウスを作成し、仔に生じる情動障害に対する治療方策の確立を試みた。その結果、胎生期ストレス曝露により誘発されるドーパミンおよびセロトニン神経系の機能変化に基づく不安状態が、小児に使用実績のある抑肝散の母仔同服により回復することを見出した。

【栃木を元気にするには】 栃木県では出産・育児を支援する様々な取り組みがなされているが、母体や子のメンタルヘルスへのサポート体制についてはさらなる充実が望まれる。本研究の成果は、県民の出産・育児におけるメンタルヘルスへの意識向上につながると考える。また、栃木県には漢方薬を製造・販売する企業が複数あるため、県内産業の活性化にも寄与することを期待する。

【目的】 我が国における死亡年齢や障害度を加味した健康指標である障害調整生命年（disability-adjusted life year: DALY）は、疾患区分の中で精神神経疾患が最も高い。また、厚生労働省発表の「令和4年中における自殺の状況」によると、年々減少する傾向にあった自殺者数が増加に転じている。特に、栃木県の自殺死亡率は全国平均を大きく上回り、20歳未満の割合が高いという特徴がある。自殺者の一定数は何らかの精神疾患に罹患していることが報告されていることを考慮すると、栃木県民のメンタルケアは急務と考えられ、特に若者への対策に注力する必要がある。以前より、若年性精神疾患における先天的素因の関与が強く示唆されているが、加えて近年では、妊娠中の母体の環境的素因の関与が注目されている。脳機能の発達過程において最も外界から影響を受けやすい時期は胎生期であり、この時期に過剰なストレスに曝露されることにより、中枢神経の発達障害や成長後の情動異常が惹起される可能性が考えられる。実際、妊娠期における母体への過度なストレス曝露が、子の成長後のストレス反応に影響を及ぼし得るという臨床報告がなされている。戦争、自然災害、感染症などがもたらす心理社会的被害などを例にみても、予期し難い強度のストレスは妊婦に対して無慈悲に襲いかかるため、実社会において妊娠期におけるストレスを完全に排除することは困難である。そのため、胎生期ストレスにより惹起される子の精神症状の病態生理を明らかにするとともに、適切な治療法を確立することが望まれる。

このような背景から、本研究では妊娠期における強度なストレス曝露を模した胎生期ストレス曝露モデルマウスを作成し、その情動行動の特徴と脳機能の変化を明らかにすることを目的とした。さらに、子どもの夜泣き・疳の虫や認知症における精神症状などに処方される漢方薬である抑肝散の治療可能性についても検証した。なお、抑肝散の原典とされる保嬰撮要には“子母同服”との記述あるため、本研究では母マウスと仔マウスに抑肝散を同時投与することとした。

【方法】 本研究は、国際医療福祉大学動物実験委員会承認のもと（承認番号：22007）、同大学動物実験規程を遵守して実施した。実験にはICR系マウスを用いた。交配翌日を胎生0.5日として、胎生5.5日目から17.5日目まで、1日1回6時間の拘束ストレスを妊娠マウスに負荷した。抑肝散は粉末飼料に3%（w/w）の濃度で混合し、分娩日から7週間、母仔マウスに自由摂取させた。その後、7週齢の仔マウスの一般情動行動を、オープンフィールド試験にて評価した。オープンフィールド試験後に雄性仔マウ

スの海馬および前頭前皮質を採取し、ストレス応答機能分子の発現変化を Western blot 法により定量解析した。

【結果】オープンフィールド試験の結果、胎生期ストレス負荷群では中央区画滞在時間の有意な減少が認められ、この行動変化は抑肝散の投与により抑制された。また、胎生期ストレス負荷群の海馬および前頭前皮質ではドパミン D₂ 受容体 (D₂R) の発現量が有意に増加し、これらも抑肝散の投与により対照群と同程度まで減少した。さらに、海馬においては、セロトニントランスポーター (SERT) も同様の変化を示した。

【考察】オープンフィールド試験における中央区画滞在時間は、不安感受性の指標になると考えられている。本研究において、胎生期ストレスを負荷した群では、中央区画滞在時間が有意に減少した。この結果は不安感受性の亢進を示唆しており、臨床で認められる胎生期にストレスを曝露された子の情動障害を反映するものと考えられる。一方、抑肝散を母仔同服させた群では中央区画滞在時間の減少が回復したため、不安感受性の亢進が是正されたといえる。このことから、抑肝散が胎生期ストレスにより惹起される情動障害を改善する効果を有することが示唆された。

本研究ではさらに、胎生期ストレスを負荷した群の海馬では D₂R および SERT が、前頭前野では D₂R の発現量が増加し、これらの変化も抑肝散の母子同腹により抑制された。海馬や前頭前野は、ともに情動調節において重要な役割を担っている脳部位である。したがって、胎生期ストレスにより惹起される情動障害に対する抑肝散の効果の発現機序に、海馬や前頭前野におけるドパミンおよびセロトニン神経系の機能障害の改善が関与する可能性が考えられる。

【結語】胎生期ストレスにより惹起される精神障害は小児期から表出する一方、既存の精神疾患治療薬には小児期に使用できないものがあり、かつ可能であっても安全性の視点から使用が見送られることがある。抑肝散は、古くから小児の夜泣きや疳の虫に使用されてきた実績があり、その安全性は十分に確立されている。したがって、本研究で得られた知見は、妊娠期に強度なストレスに曝された母親から生まれた子の若年性精神疾患に対して、抑肝散が新たな治療薬になり得るとの臨床的に極めて有益な情報を提供するものである。今後、本研究成果を産学官で共有することで、妊婦に対するストレスマネジメントの重要性や漢方薬の有用性について、医療界のみならず県民に対しても広く情報を提供していきたい。また、漢方薬の普及は、原料生産を含む製薬業界に対する経済的波及効果も広く期待できる。したがって、県内製薬企業等との共同でさらなる研究の発展を目指し、県内産業の発展に貢献していきたい。

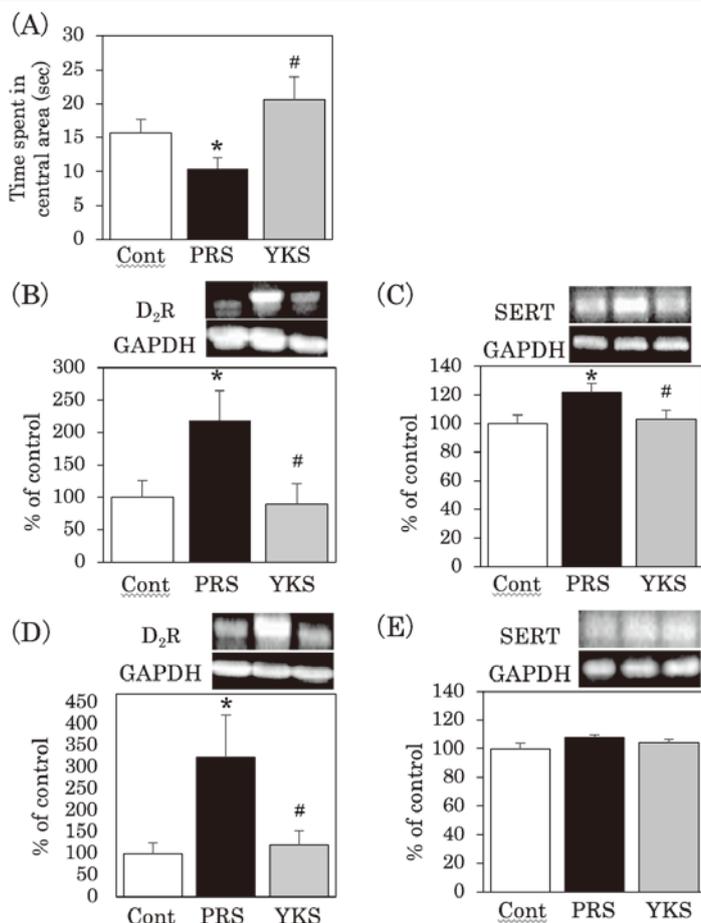


図. 胎生期ストレス曝露による情動障害と抑肝散の治療効果
オープンフィールド試験における中央区画滞在時間 (A)、海馬におけるドパミン D₂ 受容体 (B) およびセロトニントランスポーター (C)、前頭前野におけるドパミン D₂ 受容体 (D) およびセロトニントランスポーター (E) タンパク質発現量を示す。データは、平均値±標準誤差で示す。
*p<0.05 vs Cont、#p<0.05 vs PRS. Cont: Control, PRS: Prenatal Restraint Stress, YKS: Yokukansan.