

## 綜 説

## うつ病の性差について

杉山 暢 宏<sup>1)2)\*</sup> 田名部はるか<sup>2)</sup>

- 1) 信州大学医学部保健学科実践作業療法学  
2) 信州大学医学部附属病院精神科

## On the Sex Difference in Lifetime Risk and Prevalence in Major Depressive Disorder

Nobuhiro SUGIYAMA and Haruka TANABE

- 1) *Department of Applied Occupational Therapy, Shinshu University School of Health Sciences*  
2) *Department of Psychiatry, Shinshu University Hospital*

**Key words**: estrogen receptor  $\beta$ , postmenopausal depression, postpartum depression, premenstrual dysphoric disorder  
エストロゲン受容体  $\beta$ , 閉経期うつ病, 産後うつ病, 月経前不快気分障害

## I はじめに

女性は男性の2倍うつ病にかかりやすく、女性の一生のなかでは、思春期、産褥期や更年期がうつ病を特に発症しやすい時期である。筆者の勤務する大学病院では気分障害の症例が中心だが、入院患者は女性が90%前後を占める。外来初診患者が全員女性という日も稀ではない。疫学研究は国際的に普遍的で説得力がある<sup>1)</sup>。エール大学 Weissman とマサチューセッツ総合病院 Klerman らの論文<sup>2)</sup>やペンシルベニア大学 Nolen-Hoeksema の論文<sup>3)</sup>は名著である。米国および諸外国の疫学データを比較し批判的考察を加えた上で、女性にうつ病が多いと結論している。最近のデータも同じで、2018年2月 CDC 米国立衛生統計センター (NCHS) は2013~2016年の米国民健康栄養調査 (NHANES) のデータを検討し、成人女性の10人に1人がうつ病であり、有病率は男性の2倍としている<sup>4)</sup>。

女性の抑うつを考えるとき、心理学的、社会学的側面はもちろん重要である。例えば閉経を控えた40歳代、50歳代は、社会を支える責任世代だ。子供の養育や親の介護、自身や家族の病気、事故などライフイベント

が頻発する。女性は家事の中心を担い、育児や介護も女性が主に担当すべきという価値観も、いまだ根強い。こうした側面からの考察は、うつ病診療に欠かすことができない。

しかし心理社会的視点のみでは不十分である。上述の疫学研究は交絡因子となる心理社会的要因をできるだけ排除して解析している。男女が平等な立場で仕事も家事も育児もこなすヨーロッパ諸国でも、うつ病は明らかに女性に多い<sup>5)</sup>。心理社会的要因の関与が相対的に少ない内因性うつ病に限定しても女性に多いと考えられている<sup>6)</sup>。うつ病への易罹患性の遺伝率は女性42%に対して男性29%であり、うつ病のなかでも遺伝性の強い中核群には有意な性差がある<sup>7)</sup>。生まれた年によって群間比較しても差がないことから、遺伝に与える性別の影響は、時代や文化、経済状況や嗜好などの要因によらないと推測できる。

ここで不可欠なのは生物学的 (生理学的) 視座である。筆者はこれまで、女性特有の精神的不調には女性ホルモン (エストロゲン) が関与するのではないかと、という仮説を持ち、基礎研究、臨床研究を続けてきた。本稿ではその一部をご紹介したいと思う。

\* 別刷請求先: 杉山暢宏 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部保健学科実践作業療法学  
E-mail: nsugi@shinshu-u.ac.jp

## II 神経内分泌学のパラダイムシフト

### A エストロゲンとセロトニン

ここでは女性ホルモンをエストロゲンに、中枢神経系をセロトニン神経に限定する。またうつ病の病態仮説としてモノアミン仮説を前提とする。エストロゲンとドパミン、ノルアドレナリンとの関係については割愛するが、興味のある読者は次の総説を参照していただきたい<sup>8)9)</sup>。

医学研究はいつも臨床から始めるべきである。卵巣摘出後うつ病、閉経後うつ病、抗エストロゲン薬タモキシフェン起因性うつ病などエストロゲン欠乏によると思われるうつ病は非常によく経験する。妊娠すると非妊娠時に比べ血中エストラジオール (E2) 濃度は100倍に上昇し分娩とともに急速に低下するが、これは周産期うつ病の一因と推測される。妊娠可能年齢では月経周期というめまぐるしい内分泌学的変動状態を抱えており、月経直前がE2の値が最も低値となる。月経前不快感障害は頻度の高い疾患であり、治療は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が特効薬である。

ヒトでは閉経後セロトニン神経活動が抑制されており、E2の投与により再活性化される<sup>10)</sup>。ラット、マウスの実験では、E2によるセロトニン神経機能への影響はより詳細に調べられている。E2投与によりセロトニン放出、代謝、再取り込み、合成、受容体修飾などあらゆる段階で活性化される<sup>9)11)</sup>。

入力としての性ホルモン (エストロゲン) と出力としての情動 (セロトニン) との因果関係は明確である。しかしこの入出力を司る中間経路について、十分な理解がない時代が長かった。エストロゲン受容体 (Estrogen Receptor: ER) が想定される脳部位に確認できなかったのである。海馬や扁桃核、性腺刺激ホルモン放出ホルモン神経 (GnRH neuron) にERはあるのか、ないのか、議論されてきた。そのもっとも象徴的な脳部位が中脳縫線核である。

### B なぜ縫線核にERがないのか?

中脳縫線核はセロトニン神経の起始核でトリプトファンヒドロキシラーゼ (TPH) を律速酵素としてセロトニン合成を行う。脳内のセロトニン神経活動を司る中枢部位である。しかし21世紀になるまで縫線核にERは確認できなかった。そしてどのようにエストロゲンが縫線核に作用するのかは「謎」だった。

多くの教科書や総説はこの問題の記述を慎重に避け

て来た。やや強引に説明を試みる場合は、「エストロゲンはまず他のER陽性神経核に作用し、間接的に縫線核を活性化する」とされた (間接作用仮説 indirect action hypothesis)。

### C 長年の疑問への解

こうした論争は前立腺からあらたに第2のER、ER $\beta$ がクローニングされたことによって決着した。今まで知られていた受容体はER $\alpha$ と呼称されるようになったが、ER $\alpha$ は確かに中脳縫線核に存在しない。しかしER $\beta$ は中脳縫線核に大量に発現している。ERがなかったのではなく、私たちがERを1つしか知らなかったというのがこの結末である。全ゲノム解析終了後の若手研究者には、ERsのサブタイプの発見がこれほど遅れた (困難だった) ことは理解できないかも知れない。ER $\beta$ の発見は1997年であることを附記しておく。

中脳縫線核がER $\alpha$ 陰性ER $\beta$ 強陽性であることは複数のラボで一致をみておりconvincingである。研究は加速度的に進行しセロトニン神経はER $\beta$ の情報伝達を受けてTPHを活性化しセロトニン合成を促進することが動物レベルで確認されている。局面は優れたER $\beta$ 選択的アゴニストを化学合成すること、すなわち中脳縫線核に直接作用してセロトニン合成を促進させるという新たな作用機序を持った新規抗うつ薬創薬競争へと移行した<sup>12)</sup>。中脳縫線核におけるERの存在とその機能が確認されたことは現代神経内分泌学の記念すべきbreakthroughである。

### D 中脳縫線核ER $\beta$ に基づいたうつ病の病態理解

ここまでの知見に基づいてうつ病の性差について推論するとすれば、次のようになるだろうか。E2が中脳縫線核ER $\beta$ に作用してTPHを活性化させセロトニン合成が増加する。これが妨げられるとセロトニンが不足してうつ病になりやすい。一生の間 (思春期、更年期) でも、月経の前後 (正確には排卵前後の2峰性ピークなので2週間単位) でも、妊娠出産前後でも、E2の血中濃度がダイナミックに変動する女性では、セロトニン合成も促進されたり抑制されたりと激しい変動にさらされるから、モノアミン仮説に立てばうつ病に対して男性より脆弱であり、したがって発症のリスクが高いと説明できるようなにも思える。

しかしストーリーはそれほど単純でない。中脳縫線核におけるER $\beta$ の存在と機能が証明されても、依然として残る疑問、そして新たに生じた疑問を次に挙げよう。

### Ⅲ 疑問命題の整理

#### A エストロゲン (E2) は抗うつ効果を持つと言つて良いか？

動物実験を用いた不安行動、うつ病様行動実験パラダイムにおける E2 の影響は一致しておらずむしろ矛盾している。E2 投与により不安、抑うつを増大させる、減少させる、影響しない、という 3 通りの報告がある<sup>13)14)</sup>。臨床上也血中 E2 濃度と精神症状の間には必ずしも一貫した関連が見いだせない。

うつ病の薬物治療のひとつに抗うつ効果増強療法がある。抗うつ薬に加えて投与することで抗うつ薬の効果を相乗的に強化するストラテジーで、炭酸リチウム、甲状腺ホルモンや非定型抗精神病薬による増強が行われている。E2 の抗うつ薬増強作用に関して、有力視する報告<sup>15)</sup>と否定的な報告<sup>16)</sup>がある。組織選択的エストロゲン受容体修飾薬であるラロキシフェンは中枢神経ではアゴニストとして作用すると考えられているが、このラロキシフェンの増強効果に関して、比較的速やかに増強するという報告<sup>17)18)</sup>と増強作用発現は緩やかであり数カ月の時間がかかる<sup>19)</sup>という 2 種類の報告があり、効果発現の様式に関して一致していない。

更年期障害に対するエストロゲンの効果を証明しようとした大規模 RCT である Women's Health Initiative (WHI) では、プラセボに対して有意差が出なかった<sup>20)</sup>。

#### B 抗うつ効果だけでなく、抗躁効果もあるのか？他の生理作用は？

出産後激しい躁状態を呈する患者がいる。出産後は E2 濃度が低下しセロトニン合成は低下するはずだが、躁状態はどのように理解すればよいか？さらに症例報告のレベルだが、出産後躁状態にあり気分安定薬による標準治療に難渋した患者がホルモン補充療法を追加したところ、劇的に躁状態が収まったという<sup>21)</sup>。

これは中脳縫線核におけるセロトニン合成だけでは説明が難しい。シナプス間隙のセロトニンを増加させる抗うつ薬は、躁状態を悪化させるため、躁状態の治療に用いられることはない。エストロゲン情報伝達は、セロトニン以外の複雑な生理作用を持つ可能性がある。

#### C 思春期発症の他の精神疾患は？

思春期後期から青年期にかけて、うつ病だけでなく双極性障害、統合失調症の発症が多いのはなぜだろうか？他の精神疾患の高発症率はどのように理解するの

か？本稿では深入りしないが、他の精神疾患にも発症率、有病率に性差がある。それはなぜか？

#### D 更年期障害の個体差はなぜか？アロマターゼノックアウトマウスが元気なのはなぜか？

閉経期の女性が全員うつ病になるわけでは決してない。E2 が欠乏しても大きな問題なく健康な高齢女性はたくさんいる。閉経期の女性の心身の不調には、大きな個人差がある。重篤な更年期障害を呈する女性と、比較的軽度で更年期を過ごす女性の違いは何なのか？

この問いを動物実験のレベルで設定してみると、さらに疑問は明確になる。テストステロンから E2 を合成するにはアロマターゼが必要である。アロマターゼノックアウトマウス (ArKO) は E2 を産生できない。しかし、これは驚くべくことだが、ArKO は元気に生まれてくるしうつ病様行動をとらない<sup>22)</sup>。ArKO が致死的でない、そしてかなり元気である、という問題も、長い間生理学者を悩ませてきた難問である。エストロゲン情報伝達は重要な生理学的機能を多数担っていると信じ、研究されてきたからである。

薬理的なモデルとして、臨床でも頻用されるバルプロ酸の例を挙げておく。バルプロ酸はアロマターゼを阻害する<sup>23)</sup>。もしヒト脳内でも同様ならバルプロ酸が示す抗うつ効果増強療法に矛盾する。E2 が生成されなくなるのだから、卵巣摘除後のようなうつ状態を引き起こすはずである。しかし現実には、バルプロ酸がうつ病治療に用いられることはあっても、抑うつの原因となることは稀だ。

### Ⅳ 筆者らの作業仮説

これらの疑問に対して、筆者らは 10 年来の ERβ 研究をとおして次のような仮説を提唱している。作業仮説ごとに我々の仕事を紹介しつつ、Ⅲ で挙げた疑問命題への現時点での到達点を記してみたい。

#### A ERβ と ERα の「陰と陽」仮説 (Yin-yang hypothesis of ERβ and ERα : Sugiyama et al, 2010)<sup>24)</sup>

ERα と ERβ は同じリガンドを共有しながら、正反対の生理作用を有している。細胞や組織のエストロゲン情報への応答は ERα と ERβ の発現の割合から導かれる総和によって決まり、この陰と陽の関係が崩れると障害を来すという仮説である。これは性腺系悪性腫瘍増殖促進作用 (ERα) と増殖抑制分化促進作用 (ERβ) やインシュリン分泌など糖代謝系、呼吸器系、脂肪組織、筋肉、消化管への影響 (大腸癌研究など) まで、全身の組織におよぶ広大な作業仮説である。

脳に限っても ER $\alpha$ は攻撃性を増し<sup>25)26)</sup>, ER $\beta$ は鎮静効果<sup>27)28)</sup>がある。ER $\alpha$ は認知記憶を低下させ ER $\beta$ は向上させる<sup>29)</sup>。ER $\beta$ は食欲抑制作用があるが ER $\alpha$ は食欲に関与しない(日本からの有名な仕事である<sup>30)</sup>)。以下, 不安と抑うつに限って少し詳しく述べる。

ER $\alpha$ , ER $\beta$ それぞれのノックアウトマウスを用いた行動解析, また ER $\alpha$ , ER $\beta$ 特異的リガンドを用いた薬理学的行動実験が一貫して示しているところは, ER $\alpha$ の選択的刺激は不安促進的<sup>14)31)32)</sup>であり, ER $\beta$ の選択的刺激は抗不安<sup>13)14)31)33)-37)</sup>, 抗うつ作用<sup>12)38)-41)</sup>をもつということである。両者ははっきりした「陰と陽」の関係にある。

## B ER $\beta$ 保持のタイミング仮説 (timing hypothesis or therapeutic window hypothesis)<sup>42)</sup>

マウスには閉経がないため, 卵巣摘出後のマウスが閉経期のモデルとして使用されている。卵巣摘出後 ER $\alpha$ , ER $\beta$ はマウス脳内でどう変化するだろうか。これはヒトにおける閉経後の ER 発現の挙動を推測する上で重要な研究である。我々は卵巣摘除後マウス縫線核で経時的に ER $\beta$ が失われていくこと, 近傍の脳部位にある ER $\alpha$ は失われず残存することを示した<sup>43)</sup>。つまり不安を促進する ER $\alpha$ だけが残し, 抗うつ作用をもつ ER $\beta$ が失われていく傾向がある。

この ER $\beta$ の消失は卵巣摘除後に E2や選択的 ER $\beta$ 刺激薬 ( $\beta$ SERM) を投与することによって阻止できる。そして, 非常に重要なことだが, E2や $\beta$ SERM の補充が卵巣摘出から一定期間以上遅れると ER $\beta$ は保持できない。つまり保持可能な期間 (therapeutic window) が存在する。

私たちの上記2つの作業仮説, ERs の陰と陽仮説, と ER $\beta$ 保持のタイミング仮説にたつと, 先ほどのパズルのような疑問 (疑問命題 A) が一部説明可能である。

中脳縫線核は ER $\alpha$ が全く存在せず ER $\beta$ が大量に発現している例外的な脳部位である。海馬や扁桃核といった不安, 抑うつに関係する他の重要な脳部位には ER $\alpha$ , ER $\beta$ 両者が存在している。E2は ER $\alpha$ , ER $\beta$ にほぼおなじアフィニティーを持って結合するので, ただ単にマウスに E2を投与して行動実験を行うという古典的手法では, それぞれの実験環境によって個々のマウスの脳部位 (海馬, 扁桃核など) の ER $\alpha$ , ER $\beta$ の発現比率が異なる。したがって, E2に抗うつ効果がある, なし, と, ばらばらで矛盾する実験結果ができて当然といえよう。

ヒトでも同様の挙動だとすると, ER の選択性をもたない E2の投与は, 受け手側の各脳部位の ER $\alpha$ , ER $\beta$ の発現比率次第で, やはり正反対の結果が出る可能性がある。臨床研究におけるホルモン補充のタイミングも重要となる。閉経後すでに ER $\beta$ が失われたヒトに E2を投与しても効果はない可能性がある。閉経後何年で ERs にどんな変化が出るか私たちは把握していない。にもかかわらず E2を投与する症例が閉経期なのか前なのか後なのか, 閉経後何年後なのか, ということをほとんど意識しないで母集団とし, 不均一な研究対象を解析しても, 抗うつ効果がある, なし, 遅い, 早い, など様々な研究結果が出ることはあり得る。

WHI はプラセボに対して有効性を示すことができなかったが, ER $\beta$ への選択性を意識して, 投与のタイミングを早めてトライすれば (適時に $\beta$ SERM を使用すれば), 成功すると私たちは考えている。

動物実験ではあるが, 私たちはキッセイ薬品工業株式会社との共同研究で開発した新規 $\beta$ SERM (C-1) を卵巣摘除後のマウスに適時投与して強制水泳試験を行い, 抗うつ効果があることを2017年に証明した<sup>44)</sup>。

## C 神経発達期に ER $\beta$ が重要な役割を果たす<sup>45)</sup> (疑問 III B に対して)

我々はマウス脳の ERs 発現量を胎児期から思春期をへて成熟するまで, 経時的に免疫組織化学など複数の手法を用いて検討している<sup>42)</sup>。胎生10.5日には早くも ER $\beta$ の発現が始まり (この時点では E2の生合成は行われぬ), 出産に向けてピークを迎え脳全域にわたって強い発現がある。その後一転ダウンレギュレーションが起こり, マウスの思春期に当たる生後3週から5週には検出できないレベルまで発現が抑制される。さらに成熟していくと脳の限局した部位にのみ強い発現が戻ってくるが, 全脳で発現が多かった神経発達期と比べ成熟期には部位選択性がある。

胎生10.5日で ER $\beta$ が発現しているからといって, それだけで「ER $\beta$ がリガンドと結合し神経発達に何らかの役割を担っている」と推測するのは飛躍がある。しかし, 傍証ではあるが, 我々のデータでは ER $\beta$ のノックアウトマウスは神経細胞の正常な migration を阻害し<sup>45)</sup>, 著しい脳奇形<sup>46)</sup>を呈する。

エストロゲンが神経発達に影響を及ぼすことは, 神経発達学の領域では強く意識されている。そのため, 疾患脆弱性候補遺伝子や蛋白の解析のために作成される精神疾患モデル動物は, メスを実験から除外してい

る（私たちの立場からは、一番大切な部分を除外していることは残念である）。

Brain-derived neurotrophic factor のように神経発達期に重要である物質<sup>47)</sup>は成熟後の正常気分の維持においても重要であることが予想される。成熟脳でも神経新生が盛んにおこなわれており、その障害がうつ病の発症メカニズムに関与することは古典的な仮説となった。うつ病の病態生理をBDNFに求める仮説を基盤として行われた基礎研究、臨床研究は枚挙にいとまがない。

であるとすればエストロゲンも何らかの形で、たとえば神経新生のような、神経発達の機序の一部を担う経路に成熟後も働きかけており、神経保護的作用を発揮すると仮説することは可能である。実際、神経幹細胞へのエストロゲンの作用は盛んに検証されている。この機序を通してホルモン補充療法が出産後の激しい躁状態を抑制したかもしれない。

ER $\beta$ 選択的刺激薬開発競争の背景には、単にセロトニン産生を増やすというメカニズム以外になにか未知の機序を通して神経系に作用し、広く精神疾患に適應できるのではないか、という期待感がある。中脳縫線核にダイレクトに作用してセロトニンを増やすというプロファイルだけでも十分な新規性があるが、単にモノアミン仮説の枠にとどまらない可能性を秘めているのである。

**D 思春期の ERs は脳では強力な抑制を受けている<sup>42)</sup>(疑問 III C に対して)**

IV C で述べたように思春期に ER $\alpha$ , ER $\beta$  の発現は脳で強力に抑制される<sup>42)</sup>が、その理由は分かっていない。しかし思春期に性腺、骨、筋肉などが大量の E2 を必要としており血中 E2 濃度が高いことは確かである。顕微鏡でマウスの脳の観察をしていると、あたかも高濃度の血中 E2 から脳を守るために自ら ERs の発現を抑えているように感じられる。この防御がうまくいかなかったときになんらかの神経発達障害が生じる可能性がある。

我々はある特殊な遺伝子改変マウスを作成して、この思春期の期間に ERs をあえて発現させることに成功した。結果脳は著しい奇形（巨大脳）を呈した<sup>48)</sup>。多くの精神疾患は思春期後期から青年期に発症するが、思春期の脳内ステロイド受容体の挙動の異常が関与する可能性がある。選択的 ER $\beta$  刺激薬を出産直後のマウスに投与すると逆に不安が強いマウスになることから<sup>49)</sup>、適切な量が適切なタイミングで作用することが

重要であることが知られている。閉経期だけでなく、神経発達期、思春期でも、正しい量のエストロゲンが正しいサブタイプに、正しいタイミングで作用することが重要であると考えている。

**E 脳の第 2, 第 3 のエストロゲン<sup>42)24)50)</sup>(疑問 III D に対して)**

ER $\beta$  の生理的リガンドを探索するなかで我々はあらたに 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol (3 $\beta$ Adiol) を発見し、第 2 の重要なエストロゲンであると提唱している。少なくとも発達期の脳で重要であることは強く主張できる。3 $\beta$ Adiol は dihydrotestosterone (DHT) から 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 7 (17 $\beta$ HSD VII) によりつくられ CYP7B1 によって代謝される。生後 7 日以前の未成熟な卵巣や精巣からも分泌されており、また脳内で *in situ* 合成も行われる。 $\alpha$ -フェトプロテインに結合せず血液脳関門も通過するため中枢での 3 $\beta$ Adiol 濃度は妊娠の影響を受けない。神経細胞では 3 $\beta$ Adiol は ER $\alpha$  よりも ER $\beta$  に対して強く結合し E2 と同等の転写活性を示す。3 $\beta$ Adiol の産生に必要な 17 $\beta$ HSD VII のノックアウトは致死性である。また代謝酵素の CYP7B1 ノックアウトマウスは著しい脳の形態異常を呈し、3 $\beta$ Adiol の重要な役割が示唆される<sup>48)</sup>。3 $\beta$ Adiol を神経発達期の主たるエストロゲンと規定すると、E2 不在下での発現開始に始まる ER $\beta$  のダイナミックな発現変化が自然に理解できるし、ArKO がほぼ正常の脳を持つことも説明がつく。

うつ病に罹患しない閉経期の女性にとって第 2 の生理学的エストロゲン 3 $\beta$ Adiol の産生能が関与している可能性がある。また社会的にも人気のある植物性エストロゲン（赤ワインのポリフェノールや大豆由来のジェニスタイン）は ER $\alpha$  ではなく ER $\beta$  を介して生理活性を持つことは有名な事実である。植物由来エストロゲンの摂取が閉経後の女性の E2 不足を補っている可能性がある。E2 を持たない ArKO でも 3 $\beta$ Adiol が第 2 のエストロゲンとして働き E2 の働きを代替するからうつ病関連行動を示さないと考えられる。

バルプロ酸はテストステロンから E2 を合成する酵素アロマターゼを阻害するためシャントが生じて、テストステロンから Dihydrotestosterone (DHT) をへて、17 $\beta$ HSD VII により第 2 のエストロゲン 3 $\beta$ Adiol の産生が増加するかもしれない。つまりバルプロ酸によって第 1 のエストロゲン E2 は減少するが、第 2 のエストロゲン 3 $\beta$ Adiol は増加すると考えられる。培養細胞のデータだが、神経細胞では 3 $\beta$ Adiol は ER $\alpha$

よりはER $\beta$ により結合があるとされる。陰と陽仮説によればER $\beta$ への選択性は抗うつ効果発現に有利である。さらにバルプロ酸はヒストンジアセチラーゼの発現を抑制しER $\beta$ の発現を増加させることも知られている<sup>51)52)</sup>。バルプロ酸が精神科領域で幅広い適応を持つことが、上述の仮説とも併せて理解できるかもしれない。

我々とは別のグループから、内因性ER $\beta$ 選択的アゴニストとして $\Delta 5$ -Androstendiol ( $\Delta 5$ -diol) が提唱されている<sup>50)</sup>。中脳縫線核と同様に脳内ではっきりとER $\alpha$ 陰性ER $\beta$ 陽性であるのがミクログリアであるが、 $\Delta 5$ -diolはER $\beta$ を介してミクログリアの過活動を抑制しているようである。ここでは第3のエストロゲンと呼びたいと思う。

私たちは2016年、第2、第3のエストロゲンの血中濃度を調べる臨床研究を世界で初めて発表した<sup>53)</sup>。閉経後の高齢女性では、同年代の男性よりも低い値をとることを示している。うつ病の性差の病態生理解明に向けた第一歩だと自負している。

## V 人間の体にはいくつエストロゲンがあるのか？

### (How many estrogens do we have in human body?)

コレステロールから始まる脳内ステロイド代謝マップについて私たちはあまり理解していない。本稿でみたようにステロイドホルモンは活性代謝産物を有しており、その代謝産物が全く異なる生理活性を持つことがある。現在の知識では不活性代謝物との認識でも新しい受容体の発見によって、あらたな生理活性リガンドとして脚光を浴びるかもしれない。あるホルモンが欠乏してもなんらかのcompensationが生じるようである。重要なホルモンほど連絡網が破綻しないように安全弁が幾重にも用意されている。

妊娠時異常なまでに上昇するプロゲステロンは何をしているのか、実はよく分かっていない。男性ホルモンであるテストステロンの代謝産物が女性ホルモン

E2であるように、一見正反対の生理作用を持つステロイドが隣り合わせで存在する意味は分からない。受容体側も目下研究段階である。ER $\beta$ のクローニングから数十年未だに結晶化・構造解析がなされていない。なぜ核内受容体は二量体を作るのか、ER $\alpha$ とER $\beta$ のヘテロダイマーにどんな意味があるのか知られていない。ER $\beta$ にはER $\beta$ cxという機能が全く分からないスプライシングバリエーションがある。私たちの宿題は実に多い。

性ホルモン研究は「性ホルモン」という名称がもたらす先入観を反省する局面にある。女性ホルモンと呼ばずに「中性ホルモン」と呼ぶ研究者もいる。複雑なステロイド群の機能をすべて理解し、脳内での動態を一挙に俯瞰しようとする試みは、難しいがやりがいのある挑戦だと思っている。

## VI おわりに

本稿では現代内分泌学の重要な疑問命題にいくつか触れた。縫線核にERがないのはなぜか、なぜWHIはnegativeなのか、エストロゲンは脳に良いのか悪いのか、閉経期を軽い障害で乗り越える女性がいるのはなぜか？ArKOが致死でないのはなぜか？人間の体にはいくつエストロゲンがあるか？

いつもrelevantな疑問を持ち、仮説を立て、実験医学によって丁寧に検証し、反証に堪えうる理論を確立する、そうした科学の作法を大切にしたいと思っている。

謝辞：本稿の著者である杉山が継続しているステロイドホルモン研究は、JSPS 科研費 (JP17K10271, JP24791209) の助成を受けています。また共同研究者であるキッセイ薬品工業株式会社、本学創薬科学講座、そしてあすか製薬メディカル検査事業部の研究者からも支援を受けています。ここに深謝致します。

## 文 献

- 1) Seeman MV: Psychopathology in women and men: focus on female hormones. Am J Psychiatry 154:1641-1647, 1997
- 2) Weissman MM, Klerman GL: Sex differences and the epidemiology of depression. Arch Gen Psychiatry 34:98-111, 1977
- 3) Nolen-Hoeksema S: Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. Psychol Bull 101:259-282, 1987
- 4) Brody DJ PL, Hughes J: Prevalence of depression among adults aged 20 and over: United States, 2013-2016. NCHS Data Brief no 303. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2018

- 5) Olsson G, von Knorring AL: Beck's Depression Inventory as a screening instrument for adolescent depression in Sweden: gender differences. *Acta Psychiatr Scand* 95: 277-282, 1997
- 6) Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB: Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29: 85-96, 1993
- 7) Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL: A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 163: 109-114, 2006
- 8) Osterlund MK, Witt MR, Gustafsson JA: Estrogen action in mood and neurodegenerative disorders: estrogenic compounds with selective properties—the next generation of therapeutics. *Endocrine* 28: 235-242, 2005
- 9) Osterlund MK: Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. *Biochim Biophys Acta* 1800: 1136-1144, 2010
- 10) Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K: Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 37: 434-441, 1995
- 11) Hiroi R, McDevitt RA, Neumaier JF: Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry* 60: 288-295, 2006
- 12) Hughes ZA, Liu F, Platt BJ, Dwyer JM, Pulicicchio CM, Zhang G, Schechter LE, Rosenzweig-Lipson S, Day M: WAY-200070, a selective agonist of estrogen receptor beta as a potential novel anxiolytic/antidepressant agent. *Neuropharmacology* 54: 1136-1142, 2008
- 13) Imwalle DB, Gustafsson JA, Rissman EF: Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav* 84: 157-163, 2005
- 14) Toufexis DJ, Myers KM, Bowser ME, Davis M: Estrogen disrupts the inhibition of fear in female rats, possibly through the antagonistic effects of estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta. *J Neurosci* 27: 9729-9735, 2007
- 15) Schneider LS, Small GW, Clary CM: Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 393-399, 2001
- 16) Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C: Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 55: 11-17, 1999
- 17) Sugiyama N, Sasayama D, Amano N: Remarkable antidepressant augmentation effect of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, in a partial responder to fluvoxamine: a case report. *J Clin Psychiatry* 68: 636-637, 2007
- 18) Yokoyama S, Sugiyama N, Sugiyama E, Amano N: Five female cases of prolonged depression in chronic anorexia nervosa treated with selective estrogen receptor modulator raloxifene-augmented therapy. *J Clin Psychopharmacol* 28: 721-722, 2008
- 19) Grigoriadis S, Kennedy SH, Srinivasan J, McIntyre RS, Fulton K: Antidepressant augmentation with raloxifene. *J Clin Psychopharmacol* 25: 96-98, 2005
- 20) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative I: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002
- 21) Huang MC, Wang YB, Chan CH: Estrogen-progesterone combination for treatment-refractory post-partum mania. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 126, 2008
- 22) Dalla C, Antoniou K, Papadopoulou-Daifoti Z, Balthazart J, Bakker J: Male aromatase-knockout mice exhibit normal levels of activity, anxiety and "depressive-like" symptomatology. *Behav Brain Res* 163: 186-193, 2005
- 23) Jacobsen NW, Halling-Sorensen B, Birkved FK: Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro* 22: 146-153, 2008

- 24) Sugiyama N, Barros RP, Warner M, Gustafsson JA : ERbeta : recent understanding of estrogen signaling. *Trends Endocrinol Metab* 21 : 545-552, 2010
- 25) Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW : Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 1476-1481, 1997
- 26) Ogawa S, Washburn TF, Taylor J, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW : Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor-alpha gene disruption in male mice. *Endocrinology* 139 : 5058-5069, 1998
- 27) Nomura M, Durbak L, Chan J, Smithies O, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S : Genotype/age interactions on aggressive behavior in gonadally intact estrogen receptor beta knockout (betaERKO) male mice. *Horm Behav* 41 : 288-296, 2002
- 28) Ogawa S, Chan J, Chester AE, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW : Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 12887-12892, 1999
- 29) Liu F, Day M, Muniz LC, Bitran D, Arias R, Revilla-Sanchez R, Grauer S, Zhang G, Kelley C, Pulito V, Sung A, Mervis RF, Navarra R, Hirst WD, Reinhart PH, Marquis KL, Moss SJ, Pangalos MN, Brandon NJ : Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nat Neurosci* 11 : 334-343, 2008
- 30) Liang YQ, Akishita M, Kim S, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y : Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 : 1103-1109, 2002
- 31) Lund TD, Rovis T, Chung WC, Handa RJ : Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology* 146 : 797-807, 2005
- 32) Morgan MA, Pfaff DW : Effects of estrogen on activity and fear-related behaviors in mice. *Horm Behav* 40 : 472-482, 2001
- 33) Frye CA, Koonce CJ, Edinger KL, Osborne DM, Walf AA : Androgens with activity at estrogen receptor beta have anxiolytic and cognitive-enhancing effects in male rats and mice. *Horm Behav* 54 : 726-734, 2008
- 34) Krezel W, Dupont S, Krust A, Chambon P, Chapman PF : Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor beta -deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 12278-12282, 2001
- 35) Osborne DM, Edinger K, Frye CA : Chronic administration of androgens with actions at estrogen receptor beta have anti-anxiety and cognitive-enhancing effects in male rats. *Age (Dordr)* 31 : 191-198, 2009
- 36) Walf AA, Frye CA : ERbeta-selective estrogen receptor modulators produce antianxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats. *Neuropsychopharmacology* 30 : 1598-1609, 2005
- 37) Walf AA, Koonce CJ, Frye CA : Estradiol or diarylpropionitrile decrease anxiety-like behavior of wildtype, but not estrogen receptor beta knockout, mice. *Behav Neurosci* 122 : 974-981, 2008
- 38) Rocha BA, Fleischer R, Schaeffer JM, Rohrer SP, Hickey GJ : 17 Beta-estradiol-induced antidepressant-like effect in the forced swim test is absent in estrogen receptor-beta knockout (BERKO) mice. *Psychopharmacology (Berl)* 179 : 637-643, 2005
- 39) Walf AA, Ciriza I, Garcia-Segura LM, Frye CA : Antisense oligodeoxynucleotides for estrogen receptor-beta and alpha attenuate estradiol's modulation of affective and sexual behavior, respectively. *Neuropsychopharmacology* 33 : 431-440, 2008
- 40) Walf AA, Frye CA : Administration of estrogen receptor beta-specific selective estrogen receptor modulators to the hippocampus decrease anxiety and depressive behavior of ovariectomized rats. *Pharmacol Biochem Behav* 86 : 407-414, 2007
- 41) Walf AA, Rhodes ME, Frye CA : Antidepressant effects of ERbeta-selective estrogen receptor modulators in the forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 78 : 523-529, 2004
- 42) Sugiyama N, Andersson S, Lathe R, Fan X, Alonso-Magdalena P, Schwend T, Nalvarte I, Warner M, Gustafsson JA :



- Spatiotemporal dynamics of the expression of estrogen receptors in the postnatal mouse brain. *Mol Psychiatry* 14 : 223-232, 117, 2009
- 43) Suzuki H, Barros RP, Sugiyama N, Krishnan V, Yaden BC, Kim HJ, Warner M, Gustafsson JA : Involvement of estrogen receptor beta in maintenance of serotonergic neurons of the dorsal raphe. *Mol Psychiatry* 18 : 674-680, 2013
- 44) Sasayama D, Sugiyama N, Yonekubo S, Pawlak A, Murasawa H, Nakamura M, Hayashi M, Ogawa T, Moro M, Washizuka S, Amano N, Hongo K, Ohnota H : Novel oestrogen receptor beta-selective ligand reduces obesity and depressive-like behaviour in ovariectomized mice. *Sci Rep* 7 : 4663, 2017
- 45) Wang L, Andersson S, Warner M, Gustafsson JA : Estrogen receptor (ER) beta knockout mice reveal a role for ERbeta in migration of cortical neurons in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 703-708, 2003
- 46) Wang L, Andersson S, Warner M, Gustafsson JA : Morphological abnormalities in the brains of estrogen receptor beta knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 2792-2796, 2001
- 47) Sugiyama N, Kanba S, Arita J : Temporal changes in the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the developing rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 115 : 69-77, 2003
- 48) Sugiyama N, Andersson S, Lathe R, Fan X, Alonso-Magdalena P, Schwend T, Nalvarte I, Warner M, Gustafsson JA : Abnormally large, heavy brain with a decreased number of apoptotic cells in CYP7B1 knockout mice. *Mol Psychiatry* 14 : 117, 2009
- 49) Patisaul HB, Bateman HL : Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. *Horm Behav* 53 : 580-588, 2008
- 50) Saijo K, Collier JG, Li AC, Katzenellenbogen JA, Glass CK : An ADIOL-ERbeta-CtBP transrepression pathway negatively regulates microglia-mediated inflammation. *Cell* 145 : 584-595, 2011
- 51) Ziauddin MF, Yeow WS, Maxhimer JB, Baras A, Chua A, Reddy RM, Tsai W, Cole GW Jr., Schrupp DS, Nguyen DM : Valproic acid, an antiepileptic drug with histone deacetylase inhibitory activity, potentiates the cytotoxic effect of Apo2L/TRAIL on cultured thoracic cancer cells through mitochondria-dependent caspase activation. *Neoplasia* 8 : 446-457, 2006
- 52) Yeow WS, Ziauddin MF, Maxhimer JB, Shamimi-Noori S, Baras A, Chua A, Schrupp DS, Nguyen DM : Potentiation of the anticancer effect of valproic acid, an antiepileptic agent with histone deacetylase inhibitory activity, by the kinase inhibitor Staurosporine or its clinically relevant analogue UCN-01. *Br J Cancer* 94 : 1436-1445, 2006
- 53) Kobayashi M, Sugiyama N, Sasayama D, Sasamoto H, Miyashiro Y, Arima K, Washizuka S : Sex differences in the serum level of endogenous ligands for estrogen receptor beta in the elderly population. *Sci Rep* 6 : 25878, 2016

(H 30. 2. 28 受稿)