

女性、特に産後女性のストレス対処を 改善する医薬組成物

国立大学法人 北海道国立大学機構
帯広畜産大学 獣医学研究部門
准教授 室井喜景

ストレスは様々な疾患の原因になるため回避したいのですが、すべてを避けることはできません。そのため、どのように**ストレスに対処**するかが重要です。



ストレス対処とは

私たちのストレス対処は二つに分類されます。

能動的対処（積極的にストレスを除去または回避する）

受動的対処（ストレスが無くなるのを待つ）

澤田、1999

ストレス



能動的対処

ストレス



受動的対処

ストレス対処と精神疾患の関係

能動的対処を示す傾向が強い人は精神疾患の有病率が低いことがわかっており（Nagase et al., 2009）、**ストレス対処をコントロールすることが予防や治療に有効な手段の一つとされています。**

精神疾患の有病率

ストレスが深く関わるうつ病や不安障害の有病率は性別やライフステージによって大きく異なります。

生涯有病率

うつ病 男性: 12.7% 女性: 21.3%

不安障害 男性: 19.2% 女性: 30.5%

周産期ではさらに増加。

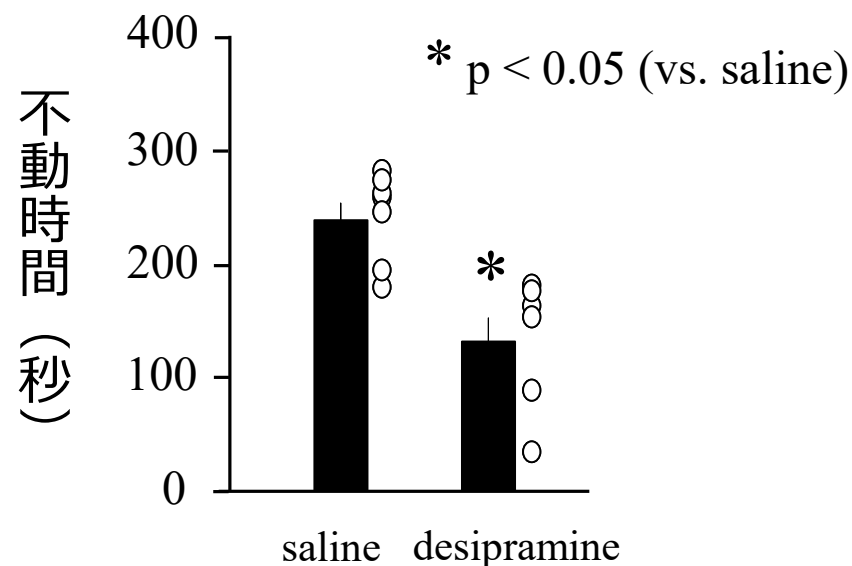
産後うつは7～10人に1人。

(周産期メンタルヘルス、宗田聡著、南山堂)

抗うつ薬の特徴

抗うつ薬の特徴として、受動的ストレス対処を減らす（能動的対処を増やす）ことが挙げられます。例えば、マウスやラットに抗うつ薬を投与すると強制水泳試験の**不動時間（受動的対処）**を短縮します。

強制水泳試験の様子



抗うつ薬使用の課題

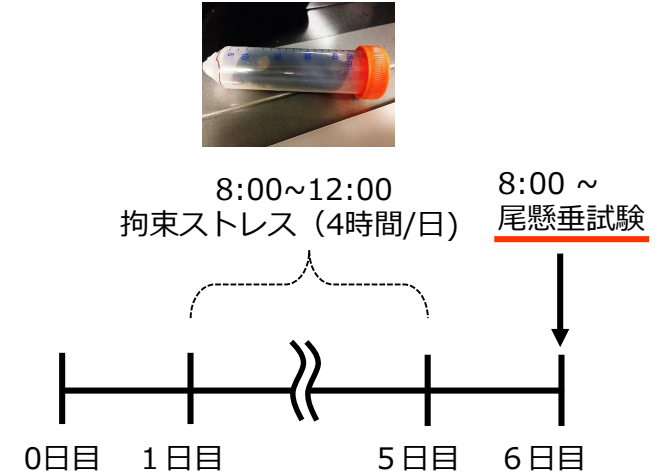
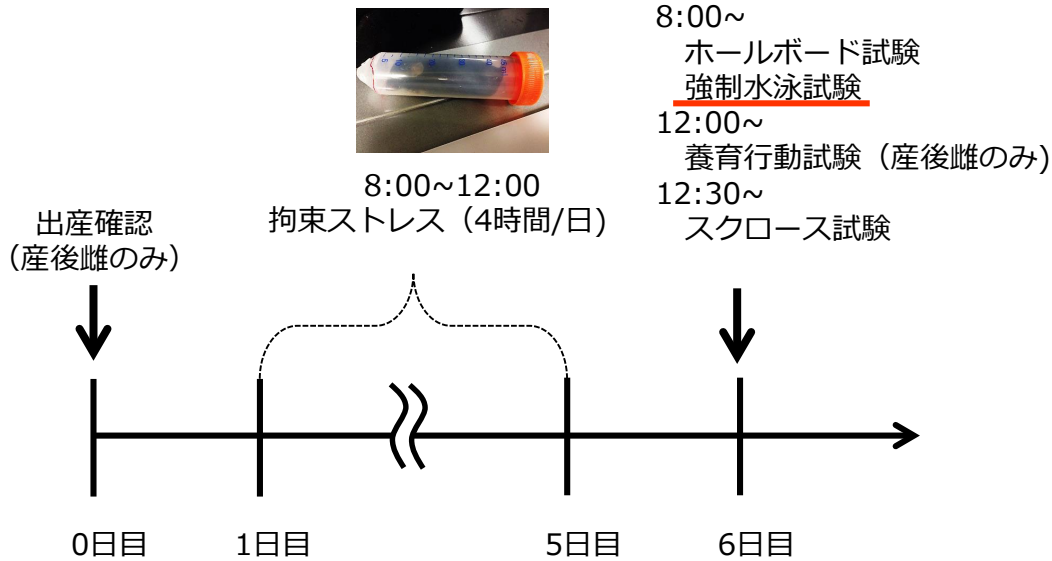
抗うつ薬の薬効を得るためには長期間服用する必要があります。しかし、妊娠の予定がある女性や授乳中の女性は赤ちゃんへの悪影響を心配し、抗うつ薬の服用を避ける傾向があります。



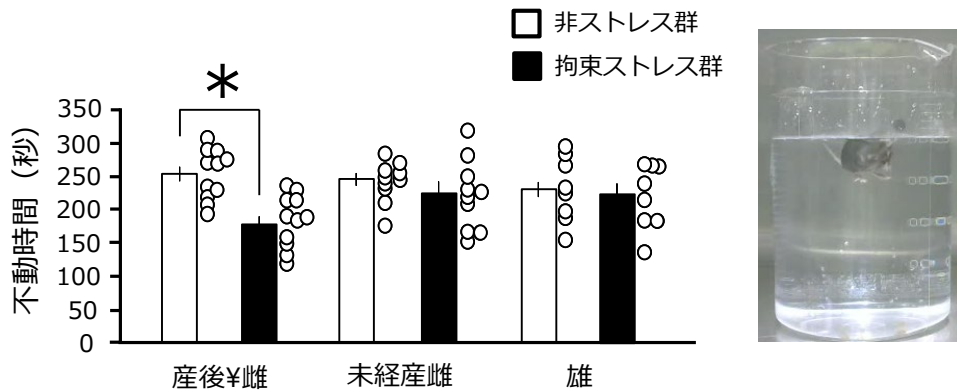
私たちはマウスを用いて、産後の子育て中の母親の脳の研究をしています。その過程で「女性、特に産後女性のストレス対処を変える医薬組成物」を新しく見出しました。



研究開発の背景①

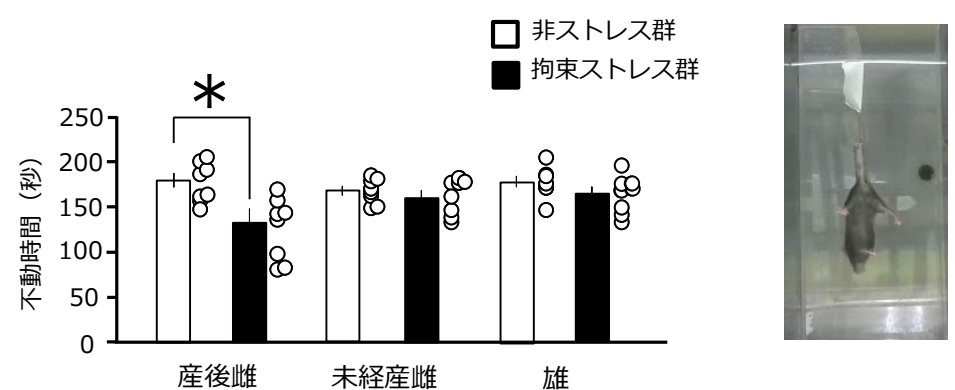


強制水泳試験



* $p < 0.05$

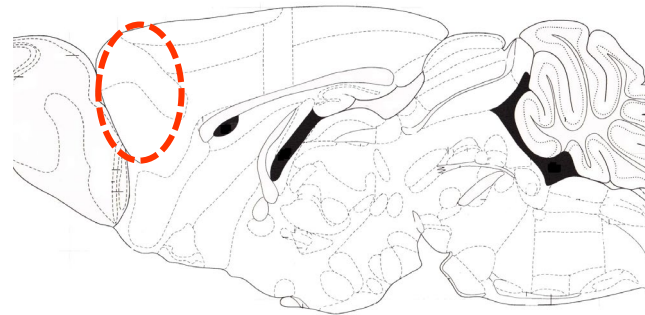
尾懸垂試験



Horie et al., Mol Neurobiol, 2024

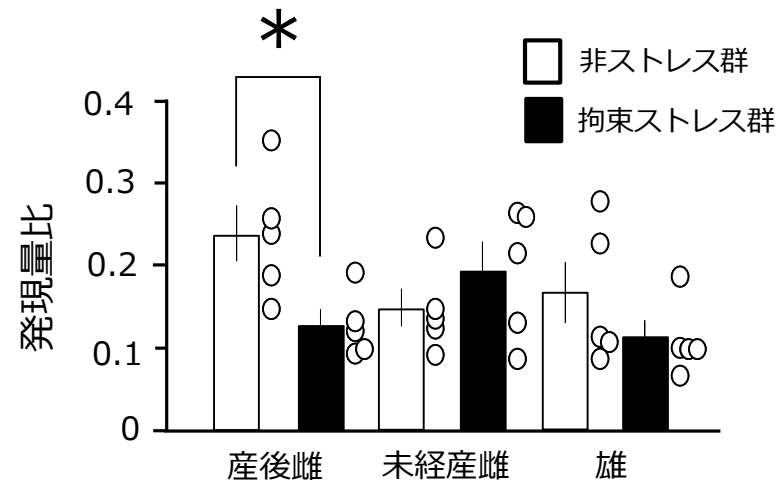
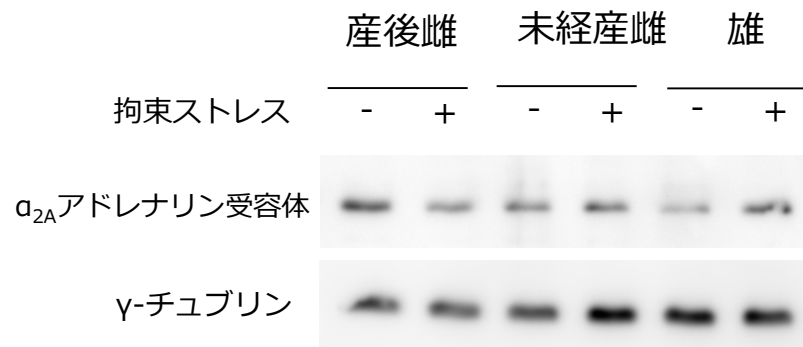
研究開発の背景②

前頭前皮質



知見1

拘束ストレスを受けると前頭前皮質の α_{2A} アドレナリン受容体の発現量が産後雌で減少する

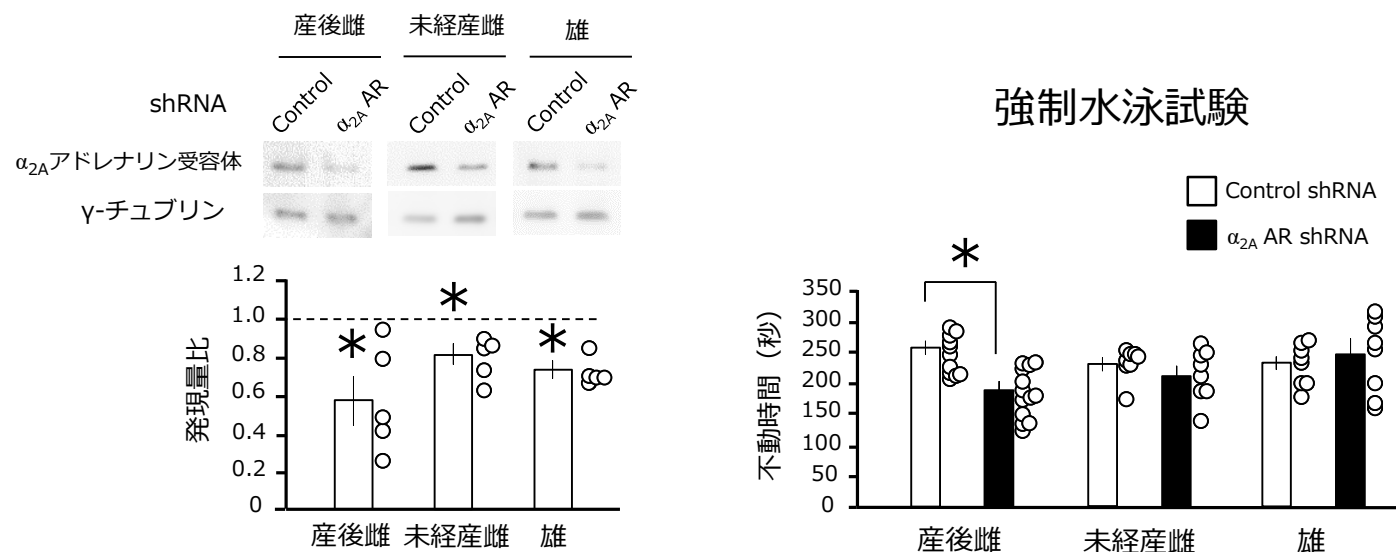


Horie et al., Mol Neurobiol, 2024

研究開発の背景③

知見2

前頭前皮質の α_{2A} アドレナリン受容体をノックダウンすると拘束ストレスを受けなくても不動時間が短縮する



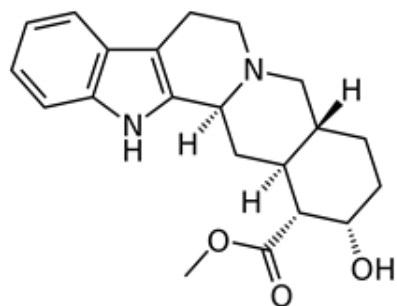
Horie et al., Mol Neurobiol, 2024

前頭前皮質の α_2 アドレナリン受容体シグナルを
減弱すればよいのでは？

新技術の特徴①

α 2アドレナリン受容体拮抗薬

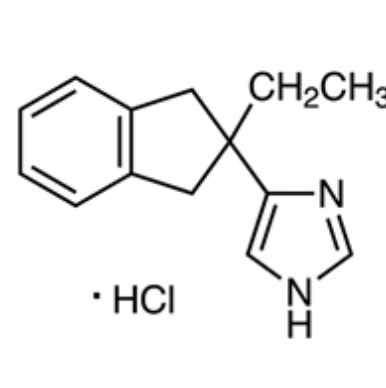
ヨヒンビン



化学式： $C_{21}H_{26}N_2O_3$

分子量：354.44

アチパメゾール



化学式： $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$

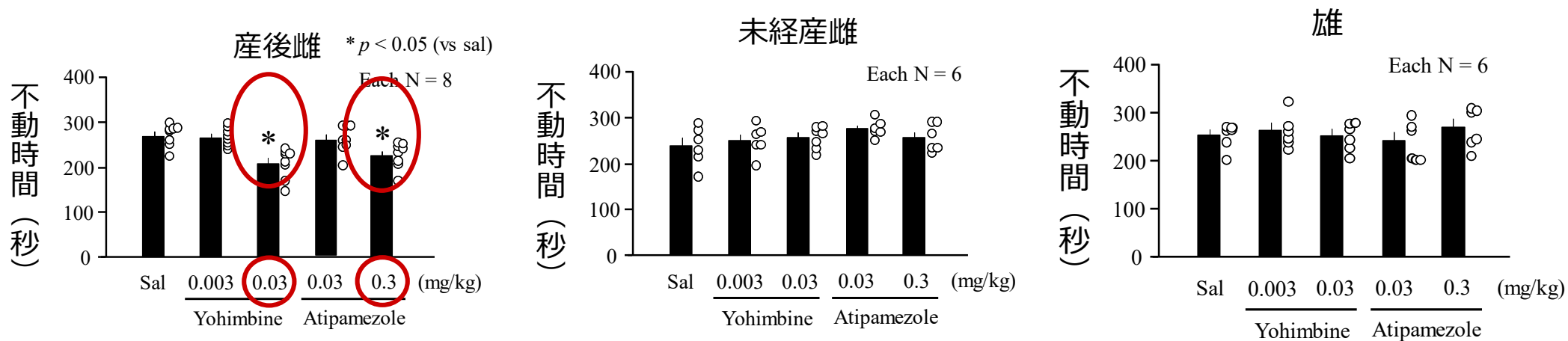
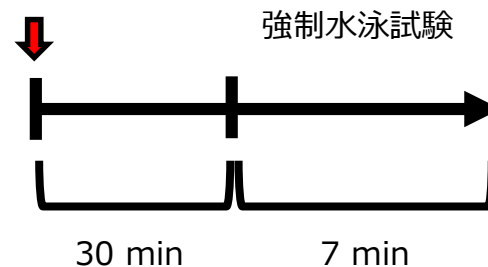
分子量：248.75

ヨヒンビンは男性機能改善薬として市販されています。
アチパメゾールは動物を麻酔から覚醒させるために獣医療で使用されています。

新技術の特徴②

健常マウスにヨヒンビンまたはアチパメゾールを腹腔内投与

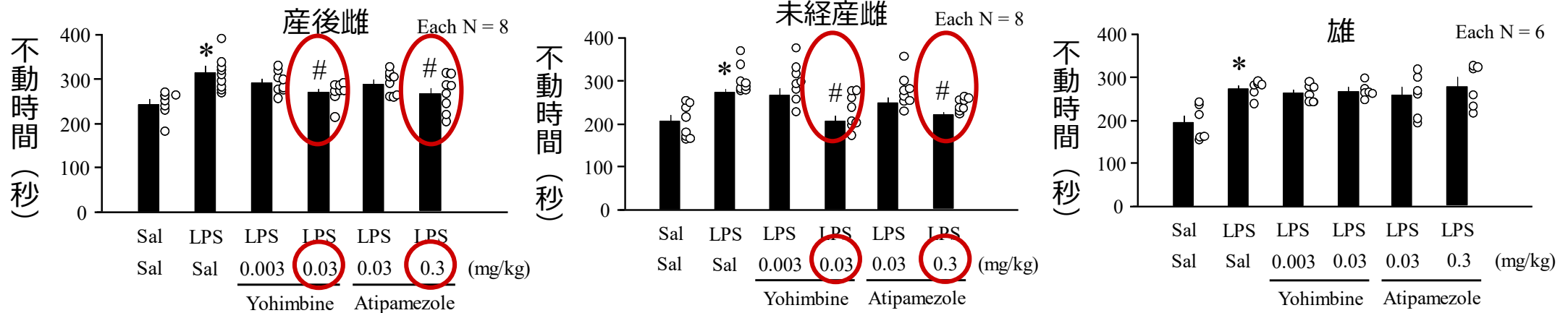
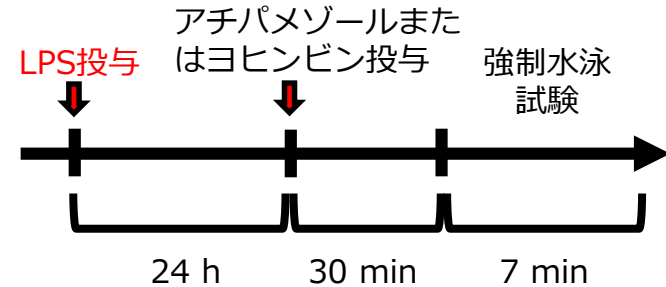
アチパメゾールまたはヨヒンビン投与



α_2 アドレナリン受容体拮抗薬ヨヒンビンとアチパメゾールが低用量 (1/10~1/100) で健常の産後雌マウスの受動的ストレス対処行動を減らした。

新技術の特徴③

リポポリサッカライド (LPS) を処置したうつ病モデルにヨヒンビンまたはアチパメゾールを腹腔内投与



うつ病モデルでは産後雌マウスと未經産雌マウスの受動的ストレス対処行動を減らした。

従来技術とその問題点

一般的に女性は、妊活中や妊娠期には胎児への影響、授乳期の女性は乳児への影響を危惧し、抗うつ薬の服用を避ける傾向にあります。

想定される用途

本技術は、一般的にマウスで有効とされる用量の10～100分の1で効果を発揮するため、副作用の少ないストレス対処改善薬として利用が期待されます。そのため、妊娠の予定がある女性や授乳中の女性のうつ症状の予防や改善を目的とした利用を期待しています。

実用化に向けた課題

1. ヒトで有効性を確認する必要があります。
2. 詳細な作用機序はまだわかっていませんが、私たちの研究データから前頭前皮質に作用して薬効を発揮すると考えています。

企業への期待

女性のストレス対処に影響を与える薬に関心のある企業との共同研究を希望します。

企業へのPRポイント

本技術はフェムケア、フェムテックに属し、女性特有の産後うつの治療薬、または予防を目的とした機能性食品として社会に貢献できると考えます。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：女性のうつ症状を改善するための医薬組成物
- 出願番号：特願2022-132812
- 出願人：国立大学法人北海道国立大学機構
- 発明者：室井 喜景

お問い合わせ先

国立大学法人北海道国立大学機構
帯広畜産大学産学連携センター

TEL : 0155 - 49 - 5829

e-mail : chizai@obihiro.ac.jp.