

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390159

研究課題名(和文)うつ質問票と光トポグラフィーによるうつ病の類型化およびセレン栄養状態との関連

研究課題名(英文) Relationship between the selenium nutritional status and the depressive types classified with depression screening questionnaire and multi-channel near-infrared spectroscopy

研究代表者

小山 洋 (Koyama, Hiroshi)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30143192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、独自開発した抑うつ症状に関する質問紙調査票「こころのチェックシート」を用いて地域および職域にて実施し、抑うつ状態を示している対象者をタイプ別に類型化し、一部にセレン欠乏が関与しているという仮説を検討しようとするものである。

3年間にわたって、地域住民約600名および職域にて約1,500名のデータが得られている。また、職域の100名については血液サンプルを得て、セレン栄養状態の指標の測定が行われている。今後、光トポグラフィーを用いたうつ類型化と比較しながら、セレン栄養状態との関連につき分析を行っていく。

研究成果の概要(英文)：Depression has become a great social problem throughout the world. Various factors are relating to the depressive status, and selenium nutritional status may also cause the affective status.

A new depression screening questionnaire, the Kokoro Check Sheet (KCS), has been developed and used in this study. The objective of the present study was to divide the depressive subjects into several types of depression and analyze the association of selenium status. A total of 600 subjects in rural area and 1,500 subjects in working places were participated. The results of KCS shows approximately 5% of males and 6% of females were as depressive. Association of selenium to the depressive status and comparison of the grouping by KCS and by multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) are the next step.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：疫学・予防医学

キーワード：セレン うつ 質問紙調査票 光トポグラフィー NIRS 微量元素 メンタルヘルス GPx

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病の一部にセレン欠乏が関与しているという仮説が出されている。うつ病は抑うつ気分や不安・焦燥を主症状とする精神疾患で、米国診断基準 DSM-IV-TR や世界保健機関 (WHO) の診断基準 ICD-10 において気分障害分類されるが、単一の病態であるとは考えられていない。うつ病には抑制型うつ病、焦燥型うつ病や双極性うつ病などのいくつかのタイプがあり、タイプごとに治療薬の適応が異なる。すなわち、うつ病とは抑うつ症状を呈する疾患群であり、その原因には様々な要因が関与しているものと考えられている。その要因の一つとしてセレン欠乏が挙げられている。

セレンは必須微量元素であり、日本人におけるセレン摂取量は平均値としては充足されているが、ばらつきが大きく一部の人がセレン欠乏がみられ、そうした一部の人がみられるセレン欠乏が脳卒中のリスクとなっていることを我々は明らかに報告している。脳卒中の予防以外にもセレンは脳内において特別な役割を担っていることが示唆されている。セレンの補充によって抑うつ症状の改善がみられた例が報告されている。特に、精神的ストレスとは関係なく抑うつ症状がみられる例では、セレン欠乏によるうつが考えられる。

疫学的には、自殺率が高いフィンランドなどの北欧諸国において土壤中のセレン濃度が低値で、そこで生産される穀類などのセレン含有量が低値であるため住民のセレン栄養状態が低いことが知られている。また、うつ病で減少がみられるセロトニンの代謝経路にセレンが関与しているという説が出されている。うつ病ではないが、治療抵抗性非定型統合失調症においてセレン欠乏が治療抵抗性の原因になっているという仮説もあり、精神疾患とセレンとの関連については従来から多くの仮説が出されてきている。しかしながら、どのようなタイプのうつ病とセレン欠乏が関連しているかについては十分な検討がすすんでいない。

## 2. 研究の目的

本研究では、うつ病患者を様々なタイプに類型化しつつ、それぞれのタイプごとにセレン栄養状態を評価し、セレンとうつ病との関連を明らかにしようとするものである。うつ病の類型化は精神科専門医による鑑別診断にのみ頼ってきたため、経験的な妥当性・信頼性しか得られていない。現在のところゴールドスタンダードはないが、こころのチェックシートを用いることによって自覚的抑うつ症状のスコア化が可能であり、さらに、光トポグラフィーを併用することによって生理学的な指標を得ることが可能で、部位ごとの脳活動パターンの類型化から既に双極性うつ病や統合失調症に伴う陰性症状などを鑑別できることなどが示されている。

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた画像解析 (光トポグラフィー) によるうつ病の補助診断は、既に行われており、医師による診察と合わせてうつ病と病気ではない抑うつ症状が分別されている。その上で、精神科専門医の判断により各タイプに適した薬が選択されている。

本研究では、独自開発した生活環境ストレスと抑うつ状態に関する質問紙調査票 (こころのチェックシート) による抑うつ症状の類型化と光トポグラフィーを用いた大脳の生理学的な部位別活動指標による類型化をそれぞれ行いつつ、血清中セレン濃度および HPLC-ICP-MS による血清セレンのスペシエーション分析、およびセレン酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 活性の測定を行い、上記の仮説を検証しようとするものである。

## 3. 研究の方法

### (1) 質問紙調査票

#### (こころのチェックシート)

地域および職域においてインフォームド・コンセントを得た後に、質問紙調査票 (こころのチェックシート) および面接調査を実施し、集団ごとの抑うつ症状と生活環境ストレスとの関連性の特徴を明らかにし、質問紙調査と面接調査との比較を行う。

抑うつ症状に関する質問紙調査票は、これまでも様々なものが開発されてきた。外来においてうつ病患者の重症度をみようとする Zung の Self-rating Depression Scale (SDS)、一般集団における疫学研究において用いるために開発された CES-D、日本人において多くみられる訴えを中心に開発された THI (その中のうつ尺度項目 THI-D)、米国診断基準 (DSM-) に基づいた DSD などがある。また、双極性うつ病の鑑別診断を目指した質問票もある。

我々は、SDS、CES-D、THI-D および DSD の全 77 質問項目をある地域集団で実施し、因子分析を行って抑うつ症状を焦燥感、不安感、悲哀感、希死念慮等にグループ分けし、それぞれのグループの中から因子負荷量の高い代表的な質問項目だけを抽出して、抑うつ気分のタイプを抑制型うつ、焦燥型うつ、双極性うつなど、いくつかのタイプに分けることができる質問紙調査票を開発している。

### (2) セレン栄養指標の測定

採血した血液サンプルおよび地域・職域集団における健康診断時の余剰血液サンプルを用いてセレン栄養指標の測定を行う。血液サンプルは、一旦、ディープ・フリーザに保管したのちにセレン分析を行う。特に本研究において測定する項目は、以下のとおりである。

Watkinson 法による血清中セレン濃度の測定

NADPH 共役法による血清中グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)性の測定

HPLC-ICP-MS を用いた血清中セレンの分別分析

(3) 光トポグラフィー (Multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS))

同意の得られた対象者に対して近赤外線スペクトロスコピー装置 (ETG-4000 HITACHI 社製) を用いた画像診断 (光トポグラフィー) を行う。近赤外線スペクトロスコピーを用いた画像診断から得られるうつ病であるかないかの情報と精神科専門医による診断結果およびうつ病と診断された場合は、処方された薬剤名をデータとして用いる。これらの臨床診断結果をゴールドスタンダードとして、それに対して質問紙調査票 (こころのチェックシート) への回答データをリンクさせ、統計解析を行う。

(4) 統計解析

質問紙調査票 (こころのチェックシート) の THI-D うつ尺度得点を用いて、臨床診断をゴールドスタンダードとして ROC 分析を行い、感度および特異度を明らかにする。

うつ病患者を精神科専門医が処方した薬剤の種類、SSRI、SNRI、塩酸リチウム、その他に分類し、このグループごとに質問紙調査票 (こころのチェックシート) への回答データを因子分析し、うつ病のタイプごとの抑うつ症状の因子構造の特徴を明らかにする。

全体で主成分分析を行ない、各個人ごとに抑制型うつ病スコア、焦燥型うつ病スコア、双極型うつ病スコアを算出する式を導きだし、精神科専門医が行ったタイプ別鑑別診断ごとにそれぞれのスコアがどのように分布するか、グループごとの違いを比較検討する。この検討によりタイプ別のうつ病の特徴が明らかになり、質問紙によってどのタイプのうつの可能性が高いかを判断できるようにする。また、抑うつ状態と自殺に関連する質問項目との相関の強さと臨床的観点から、自殺と結びつきやすいうつ病のタイプを質問紙から明らかにし、それが自殺の原因として挙げられている社会的問題のどのようなものと結びついているかも明らかになるので、うつ病・自殺の予防策を考える。

4. 研究成果

質問紙調査票 (こころのチェックシート) については、3年間にわたって、地域住民約 600 名および職域にて約 1,500 名のデータが得られている。また、職域の 100 名については血液サンプルを得て、セレン栄養状態の指標、すなわち、血清中セレン濃度の測定グルタチオンペルオキシダーゼ活性の測定が行われている。

これまでに質問紙調査票「こころのチェックシート」を実施した中で抑うつ状態と診断された対象者は、男性で 5%、女性で 6% であり、医師による面談を行い、背景にある社会・生活要因や人間関係のトラブルなどの要因について聞き取り調査を行った。「こころのチェックシート」における回答パターンによる抑うつ状態の類型化と面談からえられた社会・生活要因との関連について統計学的な検討を行っている。

また、平成 23 年 10 月にはトルコで開催された国際微量元素学会に参加し、セレンを含めて各種微量元素の生体内における健康影響やメンタルヘルスとの関連についての最新知見に触れ今後の研究の進め方について示唆を得た。

今後、血液サンプルからのセレン栄養状態に関する指標と、光トポグラフィーを用いた脳の生理学的な部位別活動指標により類型化しつつ、それぞれの抑うつ状態のタイプごとの分析結果とを合わせて総合的に分析を行っていく。

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 7 件)

Abdulah Rizky, Yamazaki Chiho, Nakazawa Minato, Koyama Hiroshi (他 7 名, 9,10,11 番目)  
Reduced serum selenium concentration in miscarriage incidence of Indonesian subjects.  
Biological trace element research, 154(1):1-6, 査読有 2013

Mutakin, Kobayashi Kenji, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Nakazawa Minato, Koyama Hiroshi. (他 2 名, 5,6,7,8 番目)  
Association between selenium nutritional status and metabolic risk factors in men with visceral obesity.  
Journal of trace elements in medicine and biology, 27(2): 112-116 査読有, 2013

小山 洋, MUTAKIN, Rizky Abdulah, 山崎 千穂, 亀尾 聡美  
セレン補充によるがん予防と糖尿病発症リスク SELECT 研究とその後,  
日本衛生学会雑誌, 68(1):1-10 査読有 2013

村山侑里, 山本林子, 山口美穂, 山崎千穂, 中澤港, 小山 洋  
群馬県農村部における抑うつ状態とライフスタイル要因との関連 共分散構造分析を用いた「こころのチェックシート」の解析  
北関東医学会雑誌, 62(1):41-51, 査読有, 2012

Abdulah Rizky, Kobayashi Kenji, Yamazaki Chiho, Koyama Hiroshi.  
Molecular targets of selenium in prostate cancer prevention  
International journal of oncology , 39(2):301-309 , 査読有 2011

Suradji Eka W, Hatabu Toshimitsu, Kobayashi Kenji, Yamazaki Chiho, Abdulah Rizky, Nakazawa Minato, Nakajima-Shimada J, Koyama Hiroshi  
Selenium-induced apoptosis-like cell death in Plasmodium falciparum.  
Parasitology , 19 : 1-11 査読有 2011

Defi Irma Ruslina, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Kobayashi, Kenji , Nakazawa Minato , Shinya Yanagisawa, Sato Naoki , Wada Naoki, Shirakura Kenji, Koyama Hiroshi  
Acute phase response of selenium status and glutathione peroxidase activity in blood plasma before and after total knee arthroplasty surgery  
Biological trace element research. 144 : 388-395 , 査読有 2011

[学会発表](計 11 件)

Satomi Kameo Hiroshi Koyama 他 3 名  
Fatigue related changes of selenium, zinc and copper in serum during continuous work loading process  
10<sup>th</sup> International Symposium on Selenium in Biology and Medicine  
2013.9.14-18, ドイツ・ベルリン

Irma Melyani Puspitasari  
Chiho Yanmazaki Satomi Kameo Hiroshi Koyama 他 2 名  
Selenium supplementation protects normal human esophageal cells against X-ray irradiation  
10<sup>th</sup> International Symposium on Selenium in Biology and Medicine  
2013.9.14-18, ドイツ・ベルリン

亀尾聡美 山崎千穂、中澤港、小山洋  
他 6 名  
Effect of the selenium supplementation on the plasma selenium and several biochemical indexes in Japanese healthy volunteers with different exercise habits.  
International Society for Trace Element Research in Humans (IXth ISTERH)  
2011.10.16-22 トルコ・アンタルヤ

Mutakin, Ida F. Rivai, Kobayashi Kenji, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Nakazawa Minato, Koyama Hiroshi. 他 3 名 ,  
An ecological study of cardiovascular disease prevalence and selenium in Lampung-Indonesia  
IXth ISTERH 2011.10.16-22  
トルコ・アンタルヤ

Irma Ruslina Defi, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi , Nakazawa Minato , Shirakura Kenji, Koyama Hiroshi 他 3 名  
Acute phase responses of plasma selenium against total knee arthroplasty surgery.  
IXth ISTERH 2011.10.16-22  
トルコ・アンタルヤ

Koyama Hiroshi Kameo Satomi , Ingrid S Surono 他 4 名  
Effect of Probiotic L. plantarum IS-10506 and zinc supplementation on serum selenium concentrations and GPx activities of Indonesian pre-school Children  
IXth ISTERH 2011.10.19  
トルコ・アンタルヤ

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小山 洋 (KOYAMA HIROSHI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 30143192

### (2) 研究分担者

亀尾 聡美 (KAMEO SATOMI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号 : 40312558

山崎 千穂 (YAMAZAKI CHIHO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号 : 20506422

三國 雅彦 (MIKUNI MASAHIKO)  
国際医療福祉大学・教授  
研究者番号 : 00125353

中澤 港 (NAKAZAWA MINATO)  
神戸大学・大学院保健学研究科・教授  
研究者番号 : 40251227

### (3) 連携研究者

福田 正人 (FUKUDA MASATO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 20221533