

令和 元年 5月 10日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01787

研究課題名(和文) 抑うつ状態と末梢の慢性炎症・酸化

研究課題名(英文) Inflammation and oxidation in depressive states

研究代表者

坪井 宏仁 (TSUBOI, HIROHITO)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20319338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：末梢の慢性炎症は、うつ病患者に認められることがある。本研究は、うつと関連因子の経路を同定することを目的とし、女性集団において血清炎症マーカー、LDL酸化度、脂肪酸、心理的ストレス、抑うつ度(Dep)を調査した。LDL酸化度はDepと正の相関を示したが、心理的ストレスとより関係していた。IL-6はDepと正の相関を示したが、その経路は一部LDL酸化度を介していた。また、3脂肪酸は、IL-6およびLDL酸化度とは独立してDepと逆相関した。さらに、IL-17AはDepの高い者でより高かった。うつ病を予防するためのライフスタイル、または症状を軽減させるターゲットの新しい可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セロトニン仮説および視床下部-下垂体-副腎皮質系仮説だけでは、うつ病十分に説明できない。近年、免疫系が脳と行動に影響することが判明してきた。炎症性サイトカインは酸化ストレスとともに中枢系に作用を及ぼし、気分や活動性・意欲に影響する一因子とされる。不適切な食事、運動不足、腸の脆弱性などは、慢性炎症と酸化を誘発し、精神的健康に悪影響を与える可能性があり、慢性炎症を高めない生活習慣は精神を健康に保つために有益であろう。今後は、縦断研究により各因子の因果関係を示す必要があるが、本研究は、炎症と酸化の脳への経路を解析し、うつ病予防のための抗炎症的・抗酸化的生活を提示した点で意義深い。

研究成果の概要(英文)：Low-grade inflammation and oxidative stress are observed in persons with depressive symptoms (Dep). We explored Dep under psychological stress in relation to serum LDL oxidation rate (ox-LDL/LDL), inflammatory markers, and fatty acids (FAs) among female populations. We aimed to identify peripheral factors that are related to Dep. Serum ox-LDL/LDL was positively connected with Dep, but was more strongly related to perceived psychological stress. Serum IL-6 was positively concerned with Dep, though the effect was partly intervened by ox-LDL/LDL. Further, serum 3 FAs were inversely associated with Dep independently of IL-6 or ox-LDL/LDL. In addition, serum IL-17A was higher among high depressive participants. These findings suggest the therapeutic potential of lifestyle targets to alleviate the identified depression risk factors, anti-oxidative therapies, anti-inflammatory therapies and nutritional interventions to prevent depression.

研究分野：精神神経免疫学、心身医学、予防医学、社会疫学

キーワード：慢性炎症 酸化 うつ 精神的健康度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精神神経免疫内分泌学の発達により、末梢と中枢神経系間で行われる双方向の情報伝達が明らかになってきた。神経・内分泌・免疫ネットワークは、複雑にクロストークしており、中枢から末梢、または末梢から中枢への、一方向のみの単純な経路は示しにくいものの、中枢から末梢へのシグナル伝達経路は、精神的ストレスに暴露された際のストレス研究によって比較的早くから示されてきた。また、中枢内での変化も同様である。対照的に、末梢から中枢へのシグナリングを示した文献は多いとは言えない。しかしながら、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) およびその周辺の機能が解明されるにつれ、考察がされやすくなってきた。うつ病の発症または再発に関して、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 仮説やモノアミン仮説の他、グルタミン酸 (Glutamate, Glu) 仮説、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 仮説、キヌレニン仮説などが提唱されている。それらのいずれにも関連しているのが、末梢から中枢へ伝達されると考えられる慢性の炎症シグナルである。

2. 研究の目的

未だ未解明な部分が多いが、うつ病または抑うつ状態の予防・改善のために、「末梢→中枢」のシグナリングについて、広範囲に関係している慢性炎症について調査し、日常生活での参考になるヒントを提示することである。

3. 研究の方法

〔研究1〕地域研究

調査は、石川県志賀町で行った (志賀町研究)。事前に質問票を参加者に配布し、試験当日に収集した。

アンケートには、被験者の基本的属性 (年齢、性別、身長、体重、健康状態、疾病、服薬など) および生活習慣の特性 (喫煙状態、アルコール摂取、身体活動) などが含まれていた。また、被験者の抑うつ症状は、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) を用いて評価した。492 人のうち 486 人 (男性 233 人、女性 252 人、不明 1 人) が CES-D 質問票に回答することに同意し、492 人のうち 484 人が血液採取に同意した。413 人 (男性 205 人、女性 208 人) その結果、409 人 (男性 200 人、女性 208 人、不明 1 人) が今回の調査対象となった。

炎症性サイトカインは、ヒト高感度 T 細胞パネル (Merck Japan, Tokyo) を用いて、Luminex 200 を用いて、TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-12p70 および IL-17A 濃度を測定した。

〔研究2〕労働者研究

近年、末梢の炎症および酸化が中枢に影響を与える可能性が示されたため、過去のデータを再解析した。病院および高齢者用社会福祉施設の女性医療従事者 140 人の女性医療従事者 (平均 45.7 歳、19-75 歳) について、研究 1 と同様の質問票調査を行い、血液を採取し、炎症性サイトカインと酸化 LDL を測定した。

いずれの研究も、倫理委員会の承認を得て、被験者のプライバシーに注意して行われた。また、解析には、IBM SPSS ver.24 for Mac を用いた。

4. 研究成果

〔研究1〕

抑うつ度の高い群 (10 名) と低い群 (10 名) を比較したところ、IL-17 は、前者で有意に高かった ($p < 0.05$) (図 1)。これは、末梢の IL-17 濃度が抑うつ気分と関連していることを示しており、末梢の IL-17 シグナルが、中枢に伝達される可能性を示唆している (Behav Sci, 2018)。中枢のシグナルが末梢の IL-17 に影響する可能性も否定できないため、今後は縦断研究が必要である。

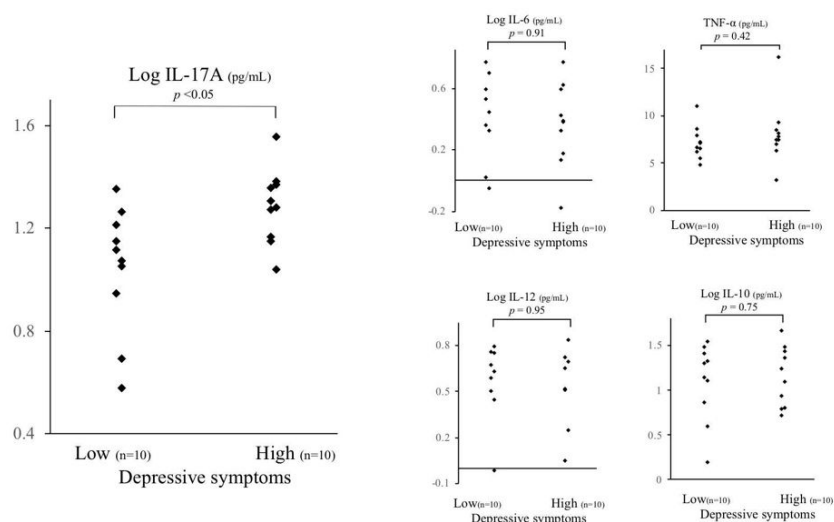


図1

〔研究2〕

表1は、抑うつ度を説明するための因子を独立変数とした階層的重回帰分析モデルである。血清IL-6とLDL酸化率は、抑うつ度と正の関係を示しており、血清ω3脂肪酸(%)と抑うつ度は負の関係を示している。それらの関係を図式化したものが図2である。媒介分析では十分に説明できず、パス解析で示した。すべての関係が有意ではないものの、各因子の関連性を示した ($p < .05$, $p < .005$, $p < .0005$)。ストレスが抑うつに影響する経路の他、ストレスがLDLの酸化を介して抑うつに影響する経路、ストレスがLDLの酸化を経てIL-6を介して抑うつに影響する経路が考えられる。うつに予防的または治療的に作用すると推測されるω3脂肪酸割合は、ストレス・LDL酸化率・IL-6とは独立して、うつに好影響を与える可能性が示された(J Affect Dis, 2019)。

〔まとめ〕

いずれの研究も横断的であるため、因果関係を明確化するために、今後は縦断研究または介入研究が今後必要であるものの、諸因子の関連性を示せたことは大きな成果である。

以上に加えて、研究1の更なる結果を解析中であり、IL-17は、女性において、抑うつと関係のあることは、被験者数を増やしても研究1の結果とほぼ同様であることが示されつつある。また、ω3脂肪酸のうちEPAの機能が特殊であることが近年示されているが、研究2ではEPAが幸福感と関係するかも知れないことも示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Tsuboi H*, Sakakibara H, Tatsumi A, Yamakawa-Kobayashi K, Matsunaga M, Kaneko H, Shimoi K. Serum IL-6 levels and oxidation rate of LDL cholesterol were related to depressive symptoms independent of omega-3 fatty acids among female hospital and nursing home workers in Japan. J Affect Dis 2019;249: 385-393.

Tsuboi H*, Sakakibara H, Minamida Y, Tsujiguchi H, Matsunaga M, Hara A, Nakamura H. Serum IL-17A cytokine levels and depressive symptoms among community-dwelling women. Behav Sci (Basel). 2018; 8: 102.

坪井宏仁*. 末梢から中枢への炎症シグナリング：身体の健康はうつ病予防に有益か？産業ストレス研究, 2017; 24: 219-227.

坪井宏仁*, 平井寛, 近藤克則. 家庭の外では、社会的サポートは、受けるより与える方が、抑

表1
Regression models fo predict depressive symptoms assessed by CES-D

Regression model	Standardized β				ΔR^2	F value
	Perceived stress	$\omega 3$ PUFA (%)	ox-LDL/LDL	IL-6		
Model 1		-0.22*			0.04	1.77 (7, 125)
Model 2			0.23*		0.05	2.02 (7, 123)
Model 3				0.21*	0.04	1.76 (7, 122)
Model 4		-0.21*	0.22*		0.08	2.39 (8, 122)
Model 5			0.20*	0.17†	0.07	2.13 (9, 118)
Model 6		-0.23*		0.21*	0.07	2.27 (8, 121)
Model 7		-0.20*	0.17†	0.19*	0.10	2.38 (10, 117)
Model 1 + Stress	0.46***	-0.15†			0.24	6.26 (8, 124)
Model 2 + Stress	0.44***		0.09		0.25	5.82 (9, 121)
Model 3 + Stress	0.47***			0.17*	0.25	6.41 (8, 121)
Model 4 + Stress	0.43**	-0.14	0.1		0.26	0.26 (10, 120)
Model 5 + Stress	0.38**		0.04	0.14†	0.27	5.16 (11, 116)
Model 6 + Stress	0.45***	-0.15†		0.18*	0.26	6.15 (9, 120)
Model 7 + Stress	0.37**	-0.14	0.05	0.15†	0.28	5.01 (12, 115)

IL-6 concentrations were base 10 log-transformed.
Independent variables include age, BMI, smoking habit, alcohol consumption, leisure-time physical activities, and snacking habit in addition to displayed variables.
IL-6 \times ox-LDL/LDL interaction was put into Model 4 and 7. Stress \times ox-LDL/LDL interaction was put into Model 2, 4, 5, 7 + stress.
ox-LDL/LDL: Ratio of oxidized LDL cholesterol to LDL cholesterol, * < 0.055, ** < 0.005, *** < 0.0005, † < 0.1

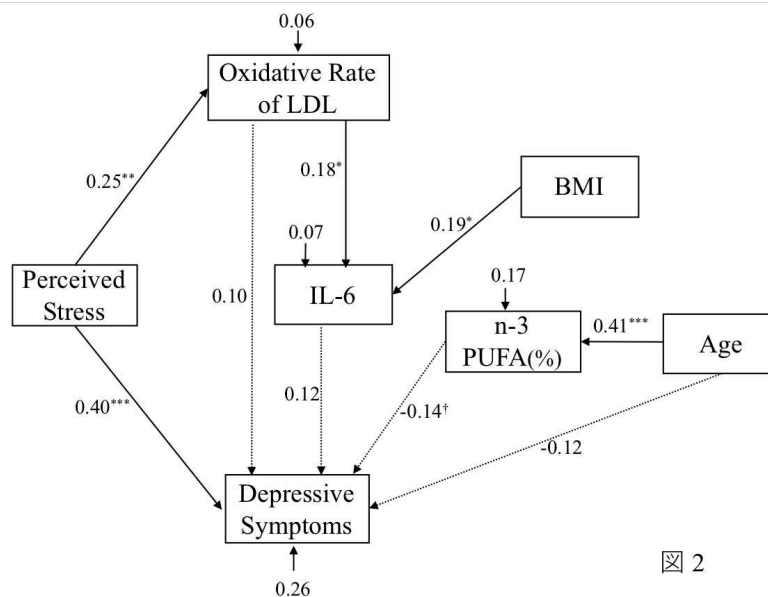


図2

うつ改善によさそうである。心身医学。2017; 57:296.

Tsuboi H*, Hirai H, Kondo K. Giving social support to outside family may be a desirable buffer against depressive symptoms in community-dwelling older adults: Japan gerontological evaluation study. Biopsychosoc Med. 2016; 10: 18.

〔学会発表〕(計5件)

Hirohito Tsuboi*. The associations between depressive symptoms and peripheral immune and oxidative markers. Russia-Japan Medical Symposium. (2018, Krasnoyarsk)

坪井宏仁*, 榊原啓之, 松永昌弘, 巽あさみ, 小林公子, 下位香代子. 末梢の慢性炎症指標と抑うつとの関連性 1. 第59回日本心身医学会総会ならびに学術講演会(2018, 名古屋)

坪井宏仁*, 榊原啓之, 南田有希, 辻口博聖, 神林康弘, 原章規, 中村裕之. 末梢の慢性炎症指標と抑うつとの関連性 2 (予備調査). 第59回日本心身医学会総会ならびに学術講演会(2018, 名古屋)

Hiroshi Kaneko*, Hirohito Tsuboi, Yuri Yamamoto, Toshihiro Konagaya. Knowledge and eating habit of low and high FODMAP diet in medical checkup populations in Japan. Asian Pacific Digestive Week (2016, Kobe)

坪井宏仁*, 榊原啓之, 松永昌弘, 巽あさみ, 小林公子, 下位香代子. 女性医療福祉従事者における抑うつの程度とIL-6および脂質酸化率の関連性 第77回日本心身医学会中部地方会(2016, 名古屋)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：榊原 啓之

ローマ字氏名：Hiroyuki Sakakibara

所属研究機関名：宮崎大学

部局名：農学部

職名：教授

研究者番号：20403701

研究分担者氏名：松永 昌宏

ローマ字氏名：Masahiro Matsunaga

所属研究機関名：愛知医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号：00533960