

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10268

研究課題名(和文) HPG・HPA系相互作用とホルモン補充療法反応性を用いた難治性精神疾患の病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathophysiology of refractory psychiatric disorders using HPG/HPA interaction and hormone replacement therapy responsiveness

研究代表者

鈴木 雄太郎 (Suzuki, Yuutarou)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：60377158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、うつ病と神経分泌物質との関連を調べてきた。IGF-1やコルチゾールは、うつ病の重症度やメランコリー性、自殺のサブスコアと関連した。HPA系およびHPG系のホルモンの調節不全が、うつ病の病態に影響を与えるかもしれない。特に、IGF-1はうつ病の難治化と関連するホルモンである可能性が示唆された。また、これらのホルモンは統合失調症の重症度とも関連した。性ホルモンについては、男性うつ病患者とestradiolの関連、治療抵抗性うつ病に対するテストステロン補充療法の有効性について示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ホルモンに着目し、精神症状・重症度との関連を明らかにすることで精神疾患の難治化のメカニズムを解明しようとした点に特色がある。ホルモンが精神疾患の治療抵抗性を予測する生物学的マーカーであることが判明すれば、予後予測や治療法の開発に極めて有用である。今回の成果は、神経分泌物質と難治性うつ病の重症度との関連を示しているものであり、難治化した精神疾患の診断、そして治療における新たな一手につながる可能性があり、精神医学において大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the relationship between depression and neurosecretory substances.

IGF-1 and cortisol were associated with depression severity, melancholicity, and suicide subscore. Dysregulation of HPA and HPG hormones may influence the pathology of depression. In particular, it was suggested that IGF-1 may be a hormone associated with intractable depression. These hormones were also associated with the severity of schizophrenia. Regarding sex hormones, we showed the relationship between male depression patients and estradiol, and the effectiveness of testosterone replacement therapy for treatment-resistant depression.

研究分野：精神医学

キーワード：性ホルモン ホルモン補充療法 うつ病 統合失調症 重症度 治療抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

既存の抗うつ薬・抗精神病薬は、ドパミンやセロトニンといった神経伝達物質を標的としているが、うつ病や統合失調症には薬物治療抵抗性を示す患者が 10～40%存在する。このため既存の向精神薬とは異なるアプローチの生物学的治療を確立することは我々の急務であるが、そのためには、治療抵抗性の機序を明らかにする必要がある。

近年、視床下部 - 下垂体 - 性腺系 (HPG 系) の性ホルモンの低下が、糖脂質代謝異常、心電図異常、骨密度低下、脂肪組織増加、筋肉量低下、貧血など様々な身体機能障害を引き起こすと報告され、各分野で注目を集めている (Dandona et al., 2010)。精神科領域においては、女性ではエストロゲンの変化に応じた月経前、周産期、更年期の抑うつ、男性ではテストステロンの低下に伴う Late-Onset Hypogonadism (LOH) 症候群の抑うつが認知されつつある。また非常に限られた報告ではあるが、統合失調症に対するエストロゲン (Seeman., 1996) や Dehydroepiandrosterone -sulfate (DHEAS) (Bjanka., 2016) の保護作用が指摘されている。実際女性は、男性に比し統合失調症の罹患率が低く、発症が遅く、閉経期付近に第二の発症ピークがあり、抗精神病薬の反応も良い (Abel., 2010)。男性統合失調症患者ではエストロゲンに置換されるテストステロンが健常群より低いという報告もある (Julie., 2012)。しかし、上記と相反する報告もあり、HPG 系の変調が精神疾患の病態や治療抵抗性にどのような影響を与えるかについて検討した実証的な研究はこれまで行われていない。加えて、うつ病患者では、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (HPA 系) の過活動のため血中コルチゾールが増加し、コルチゾールに拮抗作用のある DHEAS が減少している (Micheal., 2000)。HPA 系と HPG 系は相互に密接に関連しあっているが、その関係性が、うつ病や統合失調症といった精神疾患の病態とどう関係しているのかは不明である。

さらに、こうした性ホルモンの補充療法が、治療抵抗性を示すうつ病、統合失調症患者に有効かどうかは明らかにされていない。これまで治療抵抗性統合失調症の女性に対するエストロゲン補充療法がプラセボに比して有意に精神症状を改善させた (Kulkarni., 2015) という報告があったが、詳細な精神医学的評価が行われた研究はこれ以外に皆無である。

2. 研究の目的

うつ病の病態仮説として、HPA 系のホルモンの関連が広く知られるようになってきているが、近年、HPG 系の性ホルモンと精神疾患との関連も注目されてきている。しかしながら、いまだこれらのホルモンと精神疾患の症状、重症度、治療抵抗性との関連、ホルモン補充療法の精神疾患に対する有効性や副作用などについて世界的に一致した見解は得られていない。本研究における第一の目的は、HPA 系と HPG 系ならびに両者の相対的なバランスに着目し、関連するホルモン値の測定を網羅的に行い、精神疾患の病態、治療抵抗性、重症度との関連を包括的に解析することである。

第二の目的は、性腺機能が低下している難治性精神疾患に対し、産婦人科や泌尿器科との共同により、ホルモン補充療法の有効性・安全性を検証することである。

3. 研究の方法

うつ病、統合失調症の治療抵抗群各 150 例、寛解または症状安定群 50 例、および健常群 100 例を対象とする。本研究は 3 段階に分かれる。第 1 段階は横断研究であり、精神疾患群および健常群の重症度、治療抵抗性の評価と各群の HPG 系・HPA 系のホルモン値測定を行う。第 2 段階以降は縦断研究であり、精神疾患群における向精神薬の治療経過を追い、それに伴った HPG 系及び HPG・HPA 系バランスの変化を解析する。第 3 段階は実際に治療抵抗群に対して 12 週間の単盲検比較によるエストロゲン補充療法 (ERT) を行い、2、4、8、12 週にホルモン値と精神症状・副作用を評価し、ERT の有効性と副作用を検証する。

4. 研究成果

血清 IGF-1 値および cortisol/DHEAS 比とうつ病との関連

インスリン様成長因子 1 (IGF-1) は、視床下部-下垂体-体性機能軸によって生成される神経栄養因子であり、うつ病の病理の潜在的な原因と考えられている。しかしながら、これまでうつ病の重症度との関連を調べた報告はない。また、HPA 系のコルチゾールならびに DHEAS がうつ病に関与することが広く知られているが、これらのホルモンの相互の関連は不明である。

我々は、うつ病と診断された日本人患者 75 人を対象に、血清 IGF-1、cortisol、および DHEAS 値を測定し、HAM-D を用いて精神症状の評価を行った。その結果、IGF-1 とコルチゾール、コルチゾール / DHEAS 比がともうつ病の重症度と関連していた (表 1)。一方、IGF-1 とコルチゾールの間に相関関係はなかった。

表1. HAM-Dに影響を与える因子

独立変数	Adjusted R ²	F	β	SE	P
Total model	0.240	8.246			< 0.001
IGF-I			0.436	0.019	
Cortisol / DHEAS			0.276	18.082	
Cortisol			0.232	0.205	

(Tajiri et al., 2019)

加えて、我々は、メランコリアまたは自殺関連症状にこれらのホルモンが影響を与えるかを解析した。その結果、メランコリアのサブスケールである HAM-D₆ および自殺関連症状のサブスケールである HAM-D₂ は、それぞれ、コルチゾール、IGF-1 と関連した (Adjusted R² = 0.200、P < 0.001; Adjusted R² = 0.273、P < 0.001)。

これらは、我々の知る限りはじめての知見である。コルチゾールならびに IGF-1 は、うつ病の重症度や自殺のリスクを他覚的に予測できるバイオマーカーとなり得る可能性がある。また、本研究では、コルチゾールと IGF-1 の間に相関はなかったが、両者は相互関係にあることが示唆されている。HPA 系、HPG 系のホルモン間の調節不全がうつ病の病態に関連するのかもしれない。

この研究結果は、Journal of Clinical Psychopharmacology に掲載された。

Tajiri M, Suzuki Y, Tsuneyama N, Arinami H, Someya T.: Hormonal dynamics effect of serum IGF-I and cortisol/DHEAS ratio on symptom severity of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. Jul/Aug;39(4):367-371,2019. (査読有)

血清 IGF-1 値とうつ病治療反応性との関連

IGF-1 はうつ病と関連することが示唆されているが、縦断研究の報告は限られている。我々は、この研究をさらに進め、血清 IGF-1 値がうつ病の治療抵抗性と関連するか、血清 IGF-1 値の差異が、うつ病の治療経過を左右するかどうかを検討した。

健常群 42 名、うつ病寛解群 32 名、うつ病治療抵抗性群 31 名の 3 群を Games-Howell 法で比較した。また、ベースラインと介入後 3 ヶ月以内の 2 点で評価した 25 名のうつ病患者について、HAM-D の変化量を従属因子、治療日数や使用薬剤、合計 imipramine 換算量、ベースラインの血清 IGF-1 値を独立因子として重回帰分析を行った。

うつ病治療抵抗性群の血清 IGF-1 値は 171.6 ± 67.0 ng/mL (平均値 ± SD) であり、健常群 (128.7 ± 35.7 ng/mL)、うつ病寛解群 (133.6 ± 44.3 ng/mL) よりも有意に高かった。また、縦断研究のベースラインの HAM-D、血清 IGF-1 値は、それぞれ 19.6 ± 6.9 点、172.9 ± 48.8 ng/mL であり、HAM-D の変化量 -7.3 ± 7.8 点とベースラインの血清 IGF-1 値との間に正の相関関係を認め (r = 0.470、p = 0.018)、重回帰分析でも、ベースラインの血清 IGF-1 値が HAM-D 変化量の予測因子として検出された (Adjusted R² = 0.202、p = 0.032)。

本研究により、治療抵抗性のうつ病患者では血清 IGF-1 値が高く、ベースラインの血清 IGF-1 値が高いほうが、うつ症状の改善が乏しい傾向にあることが示唆された。こうした知見は、我々の知る限りこれまで報告されていない。血清 IGF-1 値は、うつ病患者の治療反応を予測する可能性があり、今後さらにサンプル数を集めて解析を進めていく予定である。

この研究結果は、第 40 回日本臨床薬理学会で報告し、優秀演題賞を受賞した。

<第 40 回日本臨床薬理学会優秀演題賞> 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病治療反応性の予測マーカーの検討。

血清 IGF-1 値、血清 cortisol 値と統合失調症の重症度との関連

我々は、この研究において、血清コルチゾールおよび IGF-1 値がうつ病の重症度と正の相関があることを示した。これらのホルモンは、統合失調症の病態生理に関わるホルモンとしても知られているが、統合失調症との関係性について一貫した見解は得られていない。

我々は、統合失調症と診断された 47 名の患者と健康な 43 名のボランティアに対して血清 IGF-1 値、cortisol 値を含めた血液検査を施行し、患者群には Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて精神症状評価を行った。

その結果、コントロール群の血清 cortisol 値、IGF-1 値は $9.7 \pm 2.6\text{ug/dl}$ 、 $130.1 \pm 37.6\text{ng/ml}$ 、統合失調症患者の血清 cortisol 値、IGF-1 値は $13.1 \pm 3.6\text{ug/dl}$ 、 $157.6 \pm 48.8\text{ng/ml}$ であり、どちらも患者群で有意に高かった。また、統合失調症患者の IGF-1 と BPRS の間に負の相関、コルチゾールと BPRS の間に正の相関を認めた(図1)。重回帰分析でも、これらのホルモンは、BPRS の予測因子として検出された (Adjusted $R^2 = 0.267$, $p < 0.001$)。

図1. 血清IGF-1、cortisol値とBPRSとの関連

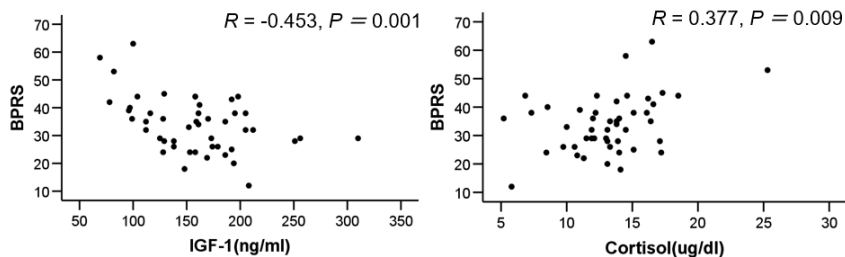


表1. 統合失調症とうつ病の比較

Variable	統合失調症	うつ病	P value
	N = 47	N = 117	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age(years)	38.3 ± 10.1	41.5 ± 13.5	P = 0.093*
sex(male/female)	24 / 23	69 / 48	P = 0.079**
Body mass index(kg/m ²)	23.4 ± 4.1	22.8 ± 4.3	P = 0.375*
IGF-1(ng/mL)	157.6 ± 48.8	156.5 ± 52.0	P = 0.906*
Cortisol(ug/dL)	13.1 ± 3.6	10.3 ± 4.6	P < 0.001*
BPRS score	34.0 ± 10.3	—	—
HAM-D score	—	13.9 ± 8.8	—

*unpaired t-test, **chi-squared tests

我々は の研究で、うつ病の重症度と IGF-1 の間に正の相関関係があることを示しているが、本研究における統合失調症の重症度と IGF-1 は、うつ病とは異なり負の相関関係にあった。そこで、うつ病患者 117

人と本研究の統合失調症患者のホルモン値を比較したところ、血清コルチゾール値は統合失調症群で高かったが、IGF-1 に有意差はなかった(表1)。さらに、我々は、統合失調症のサンプルを治療抵抗性群、治療抵抗性のない群の 2 群に分けて解析を行い、治療抵抗性群のほうが血清コルチゾール、IGF-1 値が有意に高いことを示した。

本研究により、血清コルチゾール、IGF-1 値は、統合失調症患者で増加し、統合失調症の重症度や治療抵抗性と関連すること、これらのホルモンは統合失調症とうつ病では異なる動態を示す可能性が示唆された。特に、統合失調症とうつ病の IGF-1 値を比較した報告はこれまでなく、非常に新規性の高い結果だと考えられる。

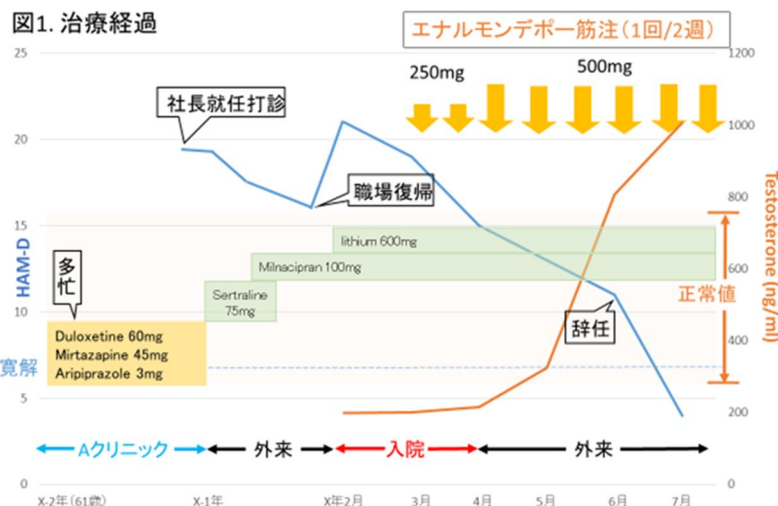
この研究結果は、第 40 回日本臨床薬理学会で報告し、優秀演題賞を受賞した。

<第 40 回日本臨床薬理学会優秀演題賞> 有波浩, **鈴木雄太郎**, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: 血清 cortisol 値, IGF-1 値と統合失調症との関連。

抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する Testosterone 補充療法の有効性

男性の更年期障害は、LOH 症候群と呼ばれ、うつ症状との関連が注目されてきている。一方、抗うつ薬治療抵抗性のうつ病患者に testosterone replacement therapy (TRT) を行い、詳細な精神医学的評価を行った研究は皆無である。そこで、我々は、治療抵抗性うつ病に対する TRT の有効性を検討した。

63 歳男性。X-1 年、社長昇任の重圧から抑うつ症状が再燃。duloxetine、mirtazapine、sertraline milnacipran で加療されたが、抑うつ症状は遷延した。Testosterone 低値が持続していたため、X 年 3 月より当院泌尿器科で TRT を開始した。testosterone 値の正常化とともに、抑うつ症状の改善が得られ、同 7 月には、HAM-D 4 点まで改善した。以降も寛解を維持している(図1)。



本研究より抗うつ薬治療抵抗性の男性うつ病患者に対し、TRT が有効である可能性が示唆された。これは、新たな治療法の確立のために非常に意義のある結果である。今後さらに症例数を集めていく予定である。

この研究結果は、114 回日本精神神経学会で報告し、優秀発表賞を受賞した。

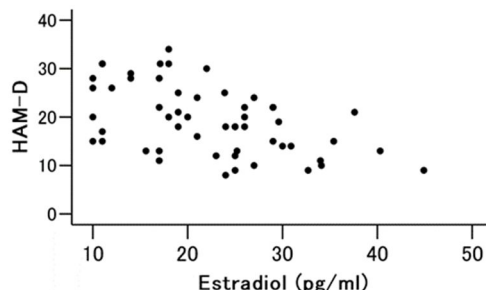
<第 114 回日本精神神経学会優秀発表賞> 有波浩, 田崎正行, **鈴木雄太郎**, 田尻美寿々, 常山暢人, 富田善彦, 染矢俊幸: Testosterone 補充療法が奏功した抗うつ薬治療抵抗性う

うつ病の一症例.

血清 estradiol 値と男性うつ病患者との関連

女性ホルモンの一種である estradiol (E2) は、女性の抑うつ症状と関連することが知られている。一方、男性の抑うつ症状と E2 との関連を調べた先行研究はほとんどなく、E2 が男性うつ病患者にどのような影響を与えるかわかっていない。

我々は、54 名の男性うつ病患者（非寛解例）と 37 名の健康な男性のボランティアに対し E2 を含む各種ホルモン値を測定した。その結果、血清 E2 値は、男性うつ病患者のほうが対照群よりも有意に低かった (E2: 22.4 ± 8.4 pg/ml 対 26.1 ± 8.5 pg/ml、 $P = 0.040$)。また、男性うつ病患者の E2 値は HAM-D と負の相関関係にあった ($R = -0.506$, $P < 0.001$) (右図)。重回帰分析でも、E2 値が HAM-D の予測因子として検出された (Adjusted $R^2 = 0.242$, $p < 0.001$)。各抗うつ薬内服の有無や合計 imipramine 換算量は E2 値に影響を与えなかった。



本研究において、血清 E2 値は、男性うつ病患者で健常群よりも低く、重症度とも関連することが示唆された。男性は女性と違い生理周期や閉経による E2 値の変動が少ない。そのため、男性うつ病患者の血清 E2 値は比較的簡便かつ客観的に治療効果の判定や症状経過の推測に用いることが出来る生物学的指標となりうる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tajiri M, Suzuki Y, Tsuneyama N, Arinami H, Someya T	4. 巻 39(4)
2. 論文標題 Hormonal Dynamics Effect of Serum Insulin-Like Growth Factor I and Cortisol/Dehydroepiandrosterone Sulfate Ratio on Symptom Severity of Major Depressive Disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Psychopharmacol	6. 最初と最後の頁 367-371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/JCP.0000000000001071.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 血清IGF-1値, 血清cortisol値と統合失調症の重症度との関連.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病の重症度と血清cortisol値, IGF-1値, PRL値との関連.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病治療予測マーカーとしての血清コルチゾール値の可能性.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山暢人, 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病治療予測マーカーとしての血清コルチゾール値の可能性.
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 男性うつ病患者と血清estradiol値との関連.
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 統合失調症と血清cortisol値, IGF-1値との関連.
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山暢人, 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 染矢俊幸
2. 発表標題 男性におけるうつ病重症度と血清estradiol値との関連.
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病治療反応性の予測マーカーの検討.
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 血清cortisol値, IGF-1値と統合失調症との関連.
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有波浩, 田崎正行, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 富田善彦, 染矢俊幸
2. 発表標題 Testosterone補充療法が奏功した抗うつ薬治療抵抗性うつ病の一症例.
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病の重症度と血清prolactin濃度との関連.
3. 学会等名 第15回日本うつ病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 統合失調症の重症度と血清IGF-1値及びcortisol値との関連.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 血清cortisol値はうつ病治療反応性の予測マーカーとなり得るか?
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常山暢人, 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病の重症度と血清prolactin濃度との関連.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病の重症度と血清IGF-1濃度との関連
3. 学会等名 第14回日本うつ病学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田尻美寿々、鈴木雄太郎、常山暢人、染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病患者における血清IGF-1と重症度の関連
3. 学会等名 第10回新潟気分障害研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田尻美寿々、鈴木雄太郎、常山暢人、染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病患者の重症度と血清IGF-1濃度との関連
3. 学会等名 第5回新潟大学医学系基礎・臨床交流会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田尻美寿々、鈴木雄太郎、常山暢人、染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病患者の重症度と血清IGF-1値、cortisol値、DHEAS値との関連
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木雄太郎、田尻美寿々、常山暢人、染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病患者の血清cortisol及びIGF-1濃度が自殺関連症状に与える影響
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----