

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10271

研究課題名(和文)新規生理活性ステロイド 5-diolと3 Adiolの抗うつ効果に関する研究

研究課題名(英文)Studies on the Antidepressant Effects of New Bioactive Steroids delta5-diol and 3betaAdiol

研究代表者

杉山 暢宏 (SUGIYAMA, Nobuhiro)

信州大学・学術研究院保健学系・教授

研究者番号：30422695

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)：新規生理活性ステロイド5 -androstane-3 , 17 -diol (3 Adiol) と Androstenediol ( 5-diol) の抗うつ効果について調査することを目的として、健康な若年ボランティアを対象に3 Adiolと 5-diolの血清濃度測定と抑うつ症状の調査を行い、月経周期における変化の評価と男女比較を行った。その結果、月経に伴う気分変動には3 Adiolとestradiolが、抑うつ症状の男女差には3 Adiolと5-diolが、それぞれ重要な役割を持つ可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性は男性のほぼ2倍うつ病に罹患しやすく、その性差の生物学的な規定因子は未だ不明である。5 -androstane-3 , 17 -diol (3 Adiol) とAndrostenediol ( 5-diol)は抗うつ効果を有する重要なステロイドホルモンと推測されてきたが、ヒトを対象とした研究はこれまでほとんどなかった。本研究が明らかにした3 Adiolと 5-diolの血清濃度の明確な性差は、うつ病の病態生理の理解を深める上で重要な知見であり、うつ病の新しい治療法や予防法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To investigate the antidepressant effects of the new bioactive steroids 5 -androstane-3 , 17 -diol (3 Adiol) and androstenediol ( 5-diol), we measured serum concentrations of 3 Adiol and 5-diol and investigated depressive symptoms in healthy young volunteers, evaluating changes during the menstrual cycle and comparing between men and women. The results indicated that 3 Adiol and estradiol may play an important role in mood changes associated with menstruation, and 3 Adiol and 5-diol may play an important role in gender differences in depressive symptoms.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：女性ホルモン うつ病 性差

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ホルモン補充療法の有効性に関する大規模臨床研究は、婦人科腫瘍の発症リスク、虚血性心疾患発症リスクの上昇が原因で、試験を完遂できず打ち切り中止となっている。ほとんどの精神科医にとってうつ病の予防ないし治療のために 17 $\beta$ -Estradiol(E2)を使用することは躊躇せざるを得ないのが現状である。多くの動物および臨床実験の結果に基づいて、冠動脈心疾患、骨粗鬆症、そしてうつ病の予防と治療に有効であると従来考えられ、信じられてきた女性ホルモンに対して暗い疑問が投げかけられている。しかし、そのような今日であるからこそ、まさに女性ホルモンの研究が必要とされている。

我々はこれまで、エストロゲン受容体(ER)のサブタイプの1つER $\alpha$ の選択的刺激が抗うつ作用をもたらすことを動物実験で明らかにし<sup>1-3</sup>、さらに内因性ER $\alpha$ 選択的アゴニスト(ヒトが体内に持っている生理的なアゴニスト)は5-Androstendiol(5 $\alpha$ -diol)と5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol(3 $\beta$ -Adiol)の2つであることを示してきた<sup>4,5</sup>。これら新規ステロイドはヒトにおいても抗うつ効果を有する可能性が高いと考えられるが、動物実験と異なりヒトを対象とした研究はこれまでほとんど行われてこなかった。

### 2. 研究の目的

もしヒトにおいても5 $\alpha$ -diolと3 $\beta$ -Adiolに抗うつ作用があるのだとすれば、一般にうつ病は女性に多く、女性の中でも特に閉経後に多いので、

(1) 5 $\alpha$ -diolと3 $\beta$ -Adiolは男性よりも女性で低値であり、若年者よりも高齢者で低値であることが予想される。

また女性では月経周期が気分に影響を与え変動し、卵胞期(月経期)や黄体期では抑うつのとなり排卵期で改善するパターンをとる場合が多い。したがって、

(2) 5 $\alpha$ -diolと3 $\beta$ -Adiolは排卵期、黄体期で低値であり、排卵期で高値であると推測される。

本研究では健常ボランティアにご協力いただき、本仮説(1)(2)を検証することとした。本研究を通してうつ病の生物学的基盤、病態生理の理解が深まることで、うつ病の新たな予防法、診断法、治療法に繋がる可能性がある。

### 3. 研究の方法

被検者は女性23名(平均年齢28.4 $\pm$ 7.8歳、卵胞期・排卵期・黄体期の計3回検体採取)と男性25名(同31.4 $\pm$ 7.8歳)の計48名で、合計92の血液サンプルを採取した。

ステロイド測定には感度特異度に優れた液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析(LC-MS/MS)法を用いた。3 $\beta$ -Adiol及び5 $\alpha$ -diolの測定と同時にポジティブコントロールとして先行研究が豊富なdehydroepiandrosterone(DHEA)及び17 $\beta$ -estradiol(E2)の2つを分析に含めた。

採血時にうつ病評価尺度(ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D、ベックうつ病調査票 Beck Depression Inventory-II: Beck-II、簡易抑うつ尺度日本語版 Quick Inventory of Depressive Symptomatology: QIDS-J)の得点を記録した。HAM-Dは熟練した精神科医が対面で面接を行い記録した。Beck-IIとQIDS-Jは自己記入式の調査表である。

以上で得られたデータを用いて、月経周期に伴う変化の解析と男女間の解析を行った。さらに、我々が過去に行った研究で得ている高齢者のデータと今回の若年健常被験者のデータとの比較も行った。

### 4. 研究成果

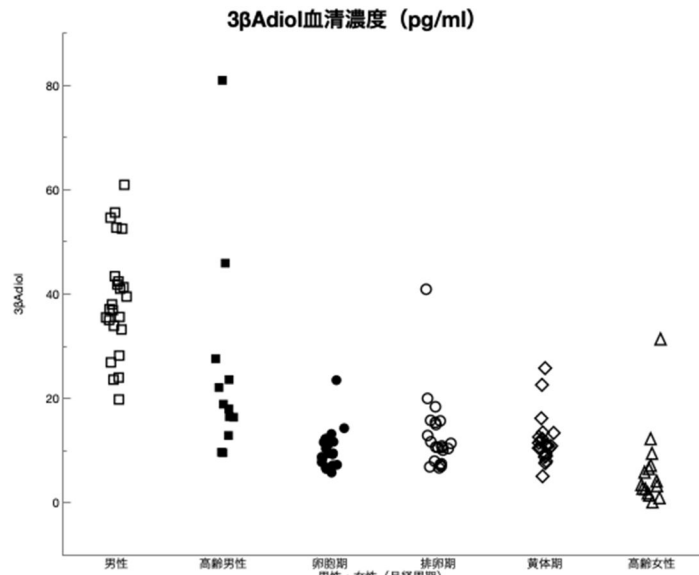
#### (1) 研究結果

### 月経周期の影響

排卵期が卵胞期や黄体期と比較して3 Adiol と E2 の血清濃度が高く、うつ病評価尺度の得点は低かった。5-diol と DHEA の血清濃度には有意な変化を認めなかった。

### 男女の比較

3 Adiol と 5-diol は月経周期のどの時点においても女性より男性の方が有意に高い血清濃度を示した。E2 血清濃度は女性の排卵期と黄体期で男性よりも有意に高かったが、卵胞期では男女間に血清濃度の差はみられなかった。DHEA 血清濃度は男女差を認めなかった。うつ病評価尺度の得点は女性の方が男性より高い傾向を示した。



### 若年者と高齢者の比較

当教室で過去に行った研究の高齢被験者のデータと比較したところ、測定した血液検査の項目全てにおいて男女ともに若年層の方が高齢層より高い血清濃度を示した。

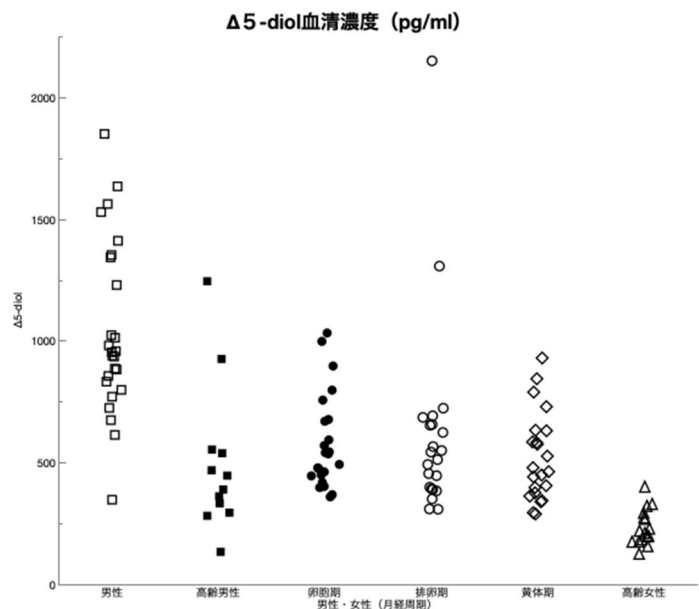
### (2) 考察

女性は男性のほぼ2倍うつ病に罹患しやすく、その性差の原因は未だ不明である。内因性 ER アゴニストが月経周期に関連する女性の気分変動に影響を与えていると仮定すると、本研究の結果から、その主な要因は 5-diol ではなく 3 Adiol と E2 であると考えられる。3 Adiol の効果が E2 の効果に比べて無視できる程度のものなのか、それともさらに大きな効果があるのかは、月経前症候群や月経前不快気分障害の患者を含むより大規模な研究で検討する必要がある。

また、男性のうつ病評価尺度の得点を低値に保つ要因が内因性 ER アゴニストにあるとすれば、この保護効果は E2 ではなく 3 Adiol と 5-diol に起因すると考えられる。

本研究における限界として、サンプル数の少なさや、被験者の多くが医学部附属病院関係者であり一般化が困難な点が挙げられる。また、プロゲステロンなど女性の気分に影響を与える他の重要なホルモンを測定できていない。

これらの限界はあるが、本研究が明らかにした 3 Adiol と 5-diol の血清濃度の明確な性差



は,うつ病の病態生理の理解を深める上で重要な知見であり,うつ病の新しい治療法や予防法の開発につながる可能性がある。

<引用文献>

Sugiyama, N. *et al.* Spatiotemporal dynamics of the expression of estrogen receptors in the postnatal mouse brain. *Mol Psychiatry* **14**, 223-232, 117, doi:10.1038/mp.2008.118 (2009).

Suzuki, H. *et al.* Involvement of estrogen receptor beta in maintenance of serotonergic neurons of the dorsal raphe. *Mol Psychiatry* **18**, 674-680, doi:10.1038/mp.2012.62 (2013).

Sasayama, D. *et al.* Novel oestrogen receptor beta-selective ligand reduces obesity and depressive-like behaviour in ovariectomized mice. *Sci Rep* **7**, 4663, doi:10.1038/s41598-017-04946-5 (2017).

Sugiyama, N., Barros, R. P., Warner, M. & Gustafsson, J. A. ERbeta: recent understanding of estrogen signaling. *Trends Endocrinol Metab* **21**, 545-552, doi:10.1016/j.tem.2010.05.001 (2010).

Kobayashi, M. *et al.* Sex differences in the serum level of endogenous ligands for estrogen receptor beta in the elderly population. *Sci Rep* **6**, 25878, doi:10.1038/srep25878 (2016).

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 1件）

1. 著者名 Tanabe Haruka, Mutai Hitoshi, Sasayama Daimei, Sasamoto Hidehiko, Miyashiro Yoshimichi, Sugiyama Nobuhiro, Washizuka Shinsuke	4. 巻 16
2. 論文標題 Sex differences in serum levels of 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol, and androstenediol in the young adults: A liquid chromatography-tandem mass spectrometry study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0261440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0261440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------