

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07576

研究課題名(和文) 糖尿病病態生理モデルに基づくうつ病の病態解明と治療法開発に関する研究

研究課題名(英文) Common Pathophysiology between major depression and diabetes mellitus

研究代表者

吉村 玲児 (YOSHIMURA, REIJI)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90248568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の病態を糖尿病病(DM)態生理モデルからの検討を行った。まず非DMうつ病患者20例の脳内ネットワークとDMの病態とも関連しているキヌレン(kyn)経路代謝産物との関連を調べた。その結果1)血清Kyn濃度はsalience networkと関連していた。次に非DMうつ病患者とDMうつ病患者とで抗うつ薬への反応性を比較検討した。その結果8週間後のHAMD得点反応率や寛解率に関して両群に差はなかった。さらに両群で血清IGF1, hsCRP, IL6, TNF α , VEGF, BDNF濃度を比較したところ、TNF α 濃度はDMうつ病群で有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病患者ではKyn経路の異常があり、それらは脳内ネットワークと密接な関連があることが明らかになった。特にうつ病におけるKyn濃度の異常は脳内salience networkに異常をもたらす可能性がある。さらにDM合併の有無で血漿サイトカイン濃度に差があることがあり、特にTNF α がDMうつ病群では高値であった。我々のこれらの研究結果は以下の意義があると考えられる。1)Kyn経路に関与する分子を標的とした薬物がうつ状態やsalience networkを改善することでうつ病に伴う認知機能も改善する可能性があること。2)DMうつ病ではTNF α を標的とし濃度を低下させる薬物が有効であるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：We investigated pathophysiology of major depression based on the model of diabetes mellitus (DM). We examine the association between the metabolites of kynurenine pathway and the three major network of major depression (salience network, central executive network, and default mode network). The positive correlation was found the serum Kyn level and salience network in major depression. We also compared in serum levels of IGF1, IL6, hsCRP, TNF α , VEGF, BDNF between MD patients with DM, and MD patients without DM. Serum TNF α was significantly higher in MD patients with DM that those without DM. The response rate and remission rate to antidepressants 8 weeks after starting the antidepressants did not differ between the both groups.

研究分野：気分障害

キーワード：うつ病 神経炎症 神経免疫 神経画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今回の研究では、うつ病と DM の病態生理を神経栄養因子や細胞増殖因子(IGF-1, BDNF, VEGF など)、認知機能、頭部 MRI (形態画像、拡散テンソル、コネクトーム解析)などの手法を用いて、健常者、DM 非合併うつ病患者、DM 合併うつ病患者、うつ病非合併 DM 患者で比較検討することで、1)うつ病と DM で共通に障害される神経栄養因子・細胞増殖因子や脳領域・神経回路を明らかにする。2)それら要因と認知機能障害との関連を検討する。3)DM 合併の有無でうつ病の治療反応の相違を明らかにする。

2. 研究の目的

日本で大きな健康問題となっている、うつ病と DM の病態生理を神経栄養因子や細胞増殖因子(IGF-1, BDNF, VEGF など)、認知機能、頭部 MRI (形態画像、拡散テンソル、コネクトーム解析)などの手法を用いて、健常者、DM 非合併うつ病患者、DM 合併うつ病患者、うつ病非合併 DM 患者で比較検討することで、(1)うつ病と DM で共通に障害される神経栄養因子・細胞増殖因子や脳領域・神経回路を明らかにする。(2)それら要因と認知機能障害との関連を検討する。(3)DM 合併の有無でうつ病の治療反応の相違を明らかにする。

これらの報告をもとに、うつ病予防やストレスマネジメントが DM 予防に寄与すること、DM 予防がうつ病予防につながることのメカニズムが明らかになり、両疾患の一次予防につながる知見を提供できる。さらに DM 合併うつ病治療患者の治療法を提案する。

3. 研究の方法

産業医科大学病院神経精神科、第3内科外来および入院患者を対象にうつ病、DM のスクリーニングを行い、研究への組み入れを行う。健常者群・うつ(DM-)群・うつ(DM+)群・非うつ DM 群は各40例を目標とする。採血、認知機能評価、頭部 MRI エントリー直後(うつ病群では、抗うつ薬治療前)に20mLの採血、認知機能評価(BACS-J)頭部 MRI の撮像を行う。

健常者群と DM 非うつ病群は任意の一時点で採血、認知機能評価(BACS-J)頭部 MRI を施行。うつ病群は抗うつ薬投与前と12週間後の2回これらの評価を行う。うつ状態の評価はモントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度(MADRS)を用いて毎週行う。うつ病患者の薬物療法や精神療法、DM の薬物療法は統制しない(as you like)。

4. 研究成果

(1)うつ病での糖尿病合併群と非合併群での病態生理に関する検討

うつ病(MD)群(n=41)と健常者(HC)群(n=6)との背景因子を比較したところ、年齢がうつ病群で高かったがそれ以外の因子は両群で差はなかった。

表1 うつ病群と健常者群での背景因子の比較

	HC (n=6)	MD (n=41)	p value
Age	44[41 ~ 46]	56[47 ~ 65]	0.042
Sex, Male	2(33.3%)	17(41.5%)	1.00
BMI	22[19.5 ~ 25.1]	23.95[19.7 ~ 27]	0.664
HAM-D	-	15[10 ~ 20]	-
MADRS	-	12[8 ~ 17]	-

うつ病群では健常者群と比べて、血漿 IL6 濃度と血漿 TNF 濃度が有意に高値であった。

表2 うつ病群とうつ病と健常者群での血漿中各項目の比較

	HC (n=6)	MD (n=41)	p value
--	-------------	--------------	---------

IGF-1	105[79.3 ~ 133.8]	105[79.5 ~ 119]	0.86
hsCRP	119[105 ~ 130]	375[184 ~ 997.7]	0.0585
IL-6	0.65[0.425 ~ 1.40]	1.6[1.075 ~ 2.425]	0.0325
TNF-	0.57[0.57 ~ 0.63]	0.99[0.757 ~ 1.27]	0.00241
VEGF	170[118 ~ 213.7]	106[71.5 ~ 159.5]	0.0868
BDNF	16050[12000 ~ 22125]	15000[11075 ~ 19175]	0.625

うつ病 DM 合併群とうつ病 DM 非合併群のサンプルサイズ・年齢・性別・初診時 HAM-D・MADRS 得点を表 1 に示す。

年齢はうつ病 DM 合併群で高かったが、それ以外の項目に関しては両群に差はなかった。

表 3 うつ病 DM 合併群とうつ病 DM 非合併群の患者背景

	DM (-) N=28	DM (+) N=13	p value
Age	54[42.75 ~ 62.5]	62[54 ~ 78]	0.017
Sex, Male	11 (39.3%)	6 (46.2%)	0.74
BMI	23[19 ~ 26]	26.4[21.6 ~ 29]	0.096
HAM-D	16 [10 ~ 21]	15 [9 ~ 16]	0.22
MADRS	13[8 ~ 17.3]	12[7 ~ 13]	0.28

血漿 TNF 濃度はうつ病 DN 合併群でうつ病 DM 非合併群と比較して有意に高値であった。

血漿 hsCRP と血漿 IL6 に関しては、うつ病 DM 合併群で高い傾向が認められたが有意傾向に留まっていた。

血漿 VEGF, 血漿 BDNF 濃度は両群に差は認められなかった。

表 4 うつ病 DM 合併群とうつ病 DM 非合併群の血漿中各項目の比較

	DM (-) N=28	DM (+) N=13	P value
IGF-1	105[78 ~ 117]	106[82 ~ 122]	0.851
hsCRP	242[138.5 ~ 675]	568[337 ~ 1330]	0.0711
IL-6	1.3[1.0 ~ 2.2]	2.3[1.4 ~ 3.9]	0.0686
TNF-	0.95[0.685 ~ 1.16]	1.17[0.92 ~ 1.63]	0.0447
VEGF	100[55 ~ 144]	134[93 ~ 195]	0.153
BDNF	14700[11750 ~ 18850]	16300[8130 ~ 19100]	0.697

うつ病群では血漿 hsCRP 濃度と血漿 TNF 濃度に正の相関が認められた。

うつ病群では血漿 hsCRP 濃度と血漿 IL6 濃度に正の相関が認められた。

うつ病群では血漿 IL6 濃度と血漿 TNF 濃度に正の相関が認められた。

表 5 うつ病群での相関図

	IGF-1	hCRP	IL-6	TNF-	VEGF	BDNF	HbA1c	MADRS
IGF-1	-	-0.12 (p=0.46)	-0.2 (p=0.21)	-0.113 (p=0.49)	0.29 (p=0.07)	0.109 (p=0.50)	0.1 (p=0.56)	-0.073 (p=0.65)
hsCRP		-	0.5 (p=0.0010)	0.45 (p=0.0035)	0.149 (p=0.36)	-0.21 (p=0.19)	0.341 (p=0.039)	-0.179 (p=0.27)
IL-6			-	0.642	0.0988	-0.176	0.103	-0.194

				(p=0.0000079)	(p=0.544)	(p=0.278)	(p=0.54)	(p=0.23)
TNF-				-	0.0209 (p=0.898)	-0.434 (p=0.0052)	0.0619 (p=0.716)	-0.0835 (p=0.609)
VEGF						0.407 (p=0.0092)	0.236 (p=0.16)	0.154 (p=0.344)
BDNF							0.0391 (p=0.82)	0.198 (p=0.22)

うつ病 DM 非合併群では、hsCRP と IL6, HbA1c が正の相関を認めた。

うつ病 DN 非合併群では、IL6 と TNF に正の相関を認めた。

うつ病 DM 非合併群では、VEGF と BDNF に正の相関を認めた。

表 6 うつ病 DM 非合併群での相関図

	IGF-1	hCRP	IL-6	TNF-	VEGF	BDNF	HbA1c	MADRS
IGF-1	-	0.022 (p=0.91)	-0.273 (p=0.17)	0.025 (p=0.90)	0.263 (p=0.19)	0.08 (p=0.69)	-0.101 (p=0.62)	0.128 (p=0.52)
hsCRP		-	0.41 (p=0.034)	0.27 (p=0.17)	0.128 (p=0.52)	-0.081 (p=0.69)	0.398 (p=0.044)	-0.218 (p=0.28)
IL-6			-	0.5911 (p=0.0012)	0.088 (p=0.66)	-0.016 (p=0.94)	-0.0519 (p=0.80)	-0.216 (p=0.28)
TNF-				-	0.1 (p=0.62)	-0.246 (p=0.22)	-0.125 (p=0.544)	0.084 (p=0.68)
VEGF					-	0.415 (p=0.032)	-0.036 (p=0.86)	0.108 (p=0.59)
BDNF						-	0.0199 (p=0.92)	0.157 (p=0.43)

うつ病 DM 合併群では IGF1 と TNF に正の相関が求められた。

うつ病 DM 合併群では hsCRP と TNF , BDNF に正の相関が認められた。

うつ病 DM 合併群では VEGF と BDNF に正の相関が認められた。

表 7 うつ病 DM 合併群での相関図

	IGF-1	hCRP	IL-6	TNF-	VEGF	BDNF	HbA1c	MADRS
IGF-1	-	-0.374 (p=0.21)	-0.033 (p=0.92)	0.577 (p=0.043)	0.379 (p=0.20)	0.181 (p=0.55)	0.22 (p=0.52)	-0.42 (p=0.153)
hsCRP		-	0.56 (p=0.05)	0.72 (p=0.0075)	-0.077 (p=0.81)	-0.571 (p=0.045)	-0.211 (p=0.53)	0.088 (p=0.77)
IL-6			-	0.577 (p=0.043)	0.099 (p=0.75)	-0.445 (p=0.13)	-0.339 (p=0.31)	-0.05 (p=0.87)
TNF-				-	-0.412 (p=0.16)	-0.78 (p=0.0026)	-0.165 (p=0.63)	-0.254 (p=0.40)
VEGF					-	0.423 (p=0.15)	0.018 (p=0.96)	0.563 (p=0.059)

BDNF					-	-0.055 (p=0.87)	0.287 (p=0.34)
------	--	--	--	--	---	--------------------	-------------------

うつ病 DM 合併の有無には血漿中の下記因子いずれの影響はなかった。

うつ病 DM 非合併群とうつ病 DM 非合併群での抗うつ薬への反応性

今回うつ病群ではすべて SSRI(n=24)あるいは SNRI(n=17)単剤での治療が行われていた。

抗うつ薬に治療 8 週間後での反応率(HAM-D 得点が 50%以上の改善)は 1841(43.9%)であり、寛解率(HAN-D 得点 7 点以下)は 12/41(29.2%)であった。

表 8 多重ロジスティック解析

Factor	Odds.ratio	p.value
hsCRP	1.00 (1.00-1.00)	0.67
IGF-1	0.99 (0.97-1.01)	0.34
IL-6	1.32 (0.83-2.12)	0.25
TNF-	3.56 (0.33-39.00)	0.30
VEGF	1.01 (1.00-1.02)	0.068
BDNF	1.00 (1.00-1.00)	0.54

(2)うつ病と関連する脳内ネットワークとキヌレニン(Kyn)経路に関する検討

我々は Source Based Connectome 解析法によりうつ病で異常が認められる脳内ネットワークを明らかにした。その結果、Salience network, Central executive network, Medial temporal network, Default mode network, Front-striato network に異常が認められた。

血漿 Kyn 濃度と Salience network の Z スコアに有意に正の相関が認められた。

血漿 Kyn 濃度と Central executive network および Default mode network には相関は認められなかった。

考察と結語

うつ病群では健常者群と比較して血漿 IL6 濃度と血漿 TNF 濃度が有意に高値であった。この結果は最近の多くの先行研究の結果と同様であった。一方うつ病 DM 非合併群とうつ病 DM 合併群との比較では、血漿 TNF 濃度のみが有意に高値であり、血漿 IL6 濃度は有意傾向に留まり統計学的な有意差までには至らなかった。しかし、うつ病 DM 合併群ではうつ病非 DM 合併群よりも炎症が強く、その影響がうつ病の病態に関与している可能性がある。しかし、うつ病 DM 合併群・非合併群ともに抗うつ薬への反応率も寛解率にも差はなかった。つまり今回の結果からは、うつ病 DM 合併群でも SSRI あるいは SNRI による薬物療法を第一に考慮するべきと言えるかも知れない。今回の研究からサイトカイン、hsCRP、神経栄養因子(BDNF, IGF1, VEGF)などには関連がありことも明らかになった。hsCRP は IL6, TNF と正の相関が認められたが、IGF1, BDNF, VEGF などの神経栄養因子への影響は認められなかった。私たちは炎症性サイトカインがこれらの神経栄養因子に対して抑制的な影響を与えたとの仮説をもっていたがこの仮説は実証されなかった。さらに、私たちは今回うつ病と密接に関連する脳内神経ネットワークを明らかにした。それらは、Salience network, Central executive network, Medial temporal network, Default mode network, Front-striato network であった。この 5 つの脳内神経ネットワークの内、唯一 Salience network がうつ病群での Kyn 経路異常と密接な関連があった。うつ病と糖尿病には炎症という観点から密接な関連が示唆された。うつ病 DM 合併症例ではより強い脳内炎症が存在しておりそれがうつ病の病態生理により影響を与えている可能性がある。ひいてはその炎症が脳内神経ネットワークに影響を及ぼす可能性もある。一方、うつ病 DM 合併例と非合併例では抗うつ薬反応性には差が認められなかったことから、うつ病 DM 合併症例でも通常の抗うつ薬治療が行われるべきである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Ueda I, Igata N, Kishi T, Iwata N, Abe O, Yoshimura R, Korogi Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Genetic effects on white matter integrity in drug-naive patients with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study of 17 genetic loci associated with depressive symptoms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat.	6. 最初と最後の頁 375-383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S190268	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 -

1. 著者名 Nguyen L, Kakeda S, Katsuki A, Sugimoto K, Otsuka Y, Ueda I, Igata R, Watanabe K, Kishi T, Iwata N, Korogi Y, Yoshimura R.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Relationship between VEGF-related gene polymorphisms and brain morphology in treatment-naïve patients with first-episode major depressive disorder.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00406-018-0953-8	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 該当する

1. 著者名 Yoshimura R, Kishi T, Atake K, Katsuki A, Iwata N.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Plasma Catecholamine Metabolites in People with Major Depression: Preliminary Cross-Sectional Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Psychiatry	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2018.00052	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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yoshimura Reiji
2. 発表標題 Serum cortisol levels and the cortical thinning hippocampal volume and white matter integrity
3. 学会等名 American College of Neuropsychopharmacology（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimura Reiji
2. 発表標題 Cytokines, Neurotrophic factors in major depression
3. 学会等名 ASEAN Symposium of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	原田 大 (HARADA MASARU) (00241175)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	
研究分担者	井形 亮平 (IGATA RYOHEI) (00739477)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	手銭 宏文 (TESEN HIROFUMI) (00790982)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	新開 隆弘 (SHINKAI TAKAHIRO) (20352304)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	
研究分担者	掛田 伸吾 (KAKEDA SHINGO) (30352313)	産業医科大学・医学部・講師 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	本間 雄一 (HONMA YUICHI) (30620984)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	興梠 征典 (KOROGI YUKUNORI) (60195691)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	
研究分担者	小西 勇輝 (KONISHI YUKI) (90739476)	産業医科大学・医学部・非常勤医師 (37116)	
研究分担者	星川 大 (HOSHIKAWA MASARU) (20842181)	産業医科大学・医学部・産業医学修練医 (37116)	

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