

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17085

研究課題名(和文)性ホルモンに着目した治療抵抗性うつ病の治療法および認知症予防法の確立

研究課題名(英文) Establishment of treatment-resistant depression and dementia prevention methods focusing on sex hormones

研究代表者

常山 暢人(Tsuneyama, Nobuto)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：90750349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、cortisol値ならびにcortisol/dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)比、insulin-like growth factor 1(IGF-1)値がうつ病の重症と相関し、cortisol、IGF-1がメランコリアや自殺リスクに影響することを明らかにした。また、男性うつ病患者の血清estradiol値が対照群よりも低値であり、抑うつ症状とestradiol値との間に負の相関関係があることを報告した。さらに、本研究では、血清IGF-1ならびにDHEAS値が、うつ病の治療抵抗性を予測する因子となり得る可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、ホルモンがうつ病の重症度や治療抵抗性と関連する可能性が示唆された。既存のうつ病治療の問題点として、抗うつ薬治療に反応しない症例が一定数存在することや客観的なマーカーがないことが挙げられる。今回の成果は、ホルモンがうつ病の診断や治療反応を予測する生物学的マーカーならびに新たな治療法の確立につながり得る可能性を示唆し、精神医学において大きな意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We found that cortisol, cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ratio, and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels correlated with the severity of depression, and that cortisol and IGF-1 associated with melancholia and suicide risk. We also reported that serum estradiol levels in male depressed patients were lower than in the control group, and that there was a negative correlation between depressive symptoms and estradiol levels. Furthermore, we shown that serum IGF-1 and DHEAS levels may be predictors of treatment resistance in depression.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 ホルモン 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

現行のうつ病治療には、治療抵抗性を示す患者が一定数存在する。また、うつ病は、認知症のリスク因子であることが知られてきているが、これらが生じる病態は十分に解明されていない。本研究は、近年うつ病との関連性が示唆されてきている性ホルモンに着目し、未解明であるうつ病の難治化の機序ならびにうつ病と認知機能の関連を明らかにしようとした。

2. 研究の目的

本研究は、うつ病患者におけるホルモン値と抑うつ症状および認知機能を継時的に比較検討することにより、性ホルモンとうつ病および認知症との関連性を明らかにすることを第1の目的とする。さらに、治療抵抗性うつ病患者に対して産婦人科の協力を得てHRTを行い、治療抵抗性うつ病に対するHRTの有効性と忍容性を検証するとともに、継時的に性ホルモン値と抑うつ症状や認知機能を測定・評価し、HRTによる認知症発症の予防可能性を明らかにすることを第2の目的とする。

3. 研究の方法

【第1段階 - うつ病患者に対する抗うつ薬治療縦断研究 - 】

対象：うつ病の急性増悪あるいは未治療にて薬物療法の変更が必要な60歳未満の患者150例。

(1) Entry時点の評価として、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)、Global Assessment of Functioning (GAF) を用いた精神症状評価、WAIS- を用いた認知機能評価、UKU 副作用評価尺度を用いた副作用評価、早朝空腹時に採血〔一般生化学・糖、総/遊離テストステロン、エストラジオール(E2)、プロゲステロン、DHEAS、sex hormone binding globulin、コルチゾール、LH、FSH、ACTH〕、心電図、身体計測を行う。

(2) 抗うつ薬治療の経過を縦断的に追ひ、2、4、8、12週においてWAIS- を除いた(1)同様の評価を行う。12週時点で改善した群と治療抵抗群に分け、治療抵抗群は第2段階へ移行する。

(3) 改善群については、24、48週時点で(2)同様の評価と、以降は1年毎のWAIS- を継続し、各ホルモンと抑うつ症状および認知機能について包括的な解析を行う。

【第2段階 - 治療抵抗性うつ病患者に対するHRT縦断研究 - 】

治療抵抗性うつ病の定義：異なる作用機序の2種類以上の抗うつ薬を、イミプラミン換算150mg/日以上でそれぞれ4週間以上用いても、反応が乏しいもの(Thase, 1995)

対象：第1段階にて治療抵抗性うつ病と診断され、産婦人科医の診察によりエストロゲン補充療法(ERT)を施行可能と判断され、十分な説明の上、治療の同意を得られた女性。

(1) E2が低値(E2が閉経後10pg/ml未満、閉経前50pg/ml未満)かつFSHが高値(閉経後40mIU/ml以上、閉経前20mIU/ml以上)である症例をERT群とし、ホルモン値が上記に当てはまらない症例をホルモン非補充群とする。対象者にはホルモン値を伝えず、単盲検化する。

(2) 補充群に対し12週間のERTを開始し、同時に非補充群に対しプラセボの投与を開始する。これら性ホルモンまたはプラセボの投与量や投与間隔は、産婦人科担当医師の臨床判断とする。研究第2段階中は向精神薬の種類・用量を変更しない。

(3) 第1段階(2)(3)と同様に各種継続的評価を行う。有害事象の疑われた場合は産婦人科へ継続の可否判断を依頼し、継続不可の場合は速やかに中止する。

(4) 12週時点においてERTは終了し、以降は第1段階(3)と同様の評価を継続し、各ホルモン値と抑うつ症状および認知機能、副作用との関連を解析し、ERTの有効性・忍容性とERTが認知機能に与える影響を検証する。

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(HPS)系によって生成される神経栄養因子であり、うつ病の潜在的な要因の一つとして考えられている。うつ病の病理には、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系とコルチゾールが関与していることが知られているが、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS)との関連は不明である。そこで、これらのホルモンとうつ病との関連について検討した。

うつ病と診断された日本人患者91人を対象とした。血清IGF-1、コルチゾール、およびDHEASを測定した。一晩の絶食後、朝食前にサンプルを採取した。うつ病の症状は、HAM-Dを使用して評価した。

対象には、平均年齢 44.1 ± 13.1 歳(平均 \pm SD)の男性59人と女性32人が含まれていた。血中IGF-1値は 152.0 ± 50.0 ng/mL、コルチゾール値は 10.1 ± 4.6 、DHEAS値は 201.3 ± 112.7 μg/dLだった。HAM-Dの平均スコアは 13.9 ± 9.0 だった。血清IGF-1レベルはコルチゾールと相関しなかった。IGF-1、コルチゾール、およびコルチゾール/DHEASの比率が高いと、HAM-Dスコアが高くなり(Adjusted $R^2 = 0.240$ 、 $P < 0.001$)、IGF-1とコルチゾールが高くなると、メラニコリッ

くまたは自殺のサブスコアが高くなった (Adjusted $R^2 = 0.200$, $P < 0.001$, Adjusted $R^2 = 0.273$, $P < 0.001$)。

以上により、HPA 系および HPS 系のホルモン調節不全が、うつ病の症状の重症度、メランコリー性、および自殺関連要因と関連している可能性が示唆された。

男性のうつ病患者における IGF-1、性ホルモンおよびコルチコステロイドホルモンの役割
視床下部-下垂体-性腺 (HPG)、視床下部-下垂体-副腎 (HPA)、および視床下部-下垂体-成長ホルモン (HPS) 軸のホルモンは、うつ病に関与している可能性があるが、これらのホルモンの性差や相互関係を考慮して調査した研究はない。男性のうつ病ならびに抑うつ症状と、エストラジオール、テストステロン、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩 (DHEAS)、およびインスリン様成長因子 1 (IGF1) との関連を調査した。

血清エストラジオール、テストステロン、コルチゾール、DHEAS、および IGF1 レベルは、うつ病の男性患者 54 人と男性対照 37 人で測定され、統計学的に比較検討した。また、ホルモンレベルとハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) スコアの関連ならびにホルモン間の相関関係を調査した。患者のエストラジオールレベルは対照よりも有意に低かった (22.4 ± 8.4 pg/mL 対 26.1 ± 8.5 pg/mL, $P = 0.040$)。血清エストラジオールレベルは、HAM-D スコア ($P = 0.000094$) と負の相関があり、機能の全体的評価スコア ($P = 0.000299$) と正の相関があった。IGF1 レベルとコルチゾール:DHEAS 比は対照よりも患者で高かった (IGF1: 171.5 ± 61.8 ng / mL vs. 144.1 ± 39.2 ng / mL, $P = 0.011$; コルチゾール:DHEAS 比: 0.07 ± 0.05 vs. 0.04 ± 0.02 , $P = 0.001$)。DHEAS レベルは、対照よりも患者の方が低かった (227.9 ± 108.4 μ g/dL 対 307.4 ± 131.2 μ g/dL, $P = 0.002$)。IGF1、コルチゾール:DHEAS 比、および DHEAS は、HAM-D スコアと有意に相関していなかった。コルチゾールとテストステロンのレベルは、患者とコントロールの間で有意差はなかった。血清エストラジオールレベルは、患者の DHEAS レベル ($P = 0.00062$) と正の相関があったが、コントロールの DHEAS レベルとは有意に相関していなかった。

以上により、エストラジオールは男性のうつ病患者の病因と重症度に影響を与える可能性があり、HPA 軸や HPS 軸のホルモンなどの他のホルモンも男性のうつ病に関与している可能性が示唆された。

治療抵抗性うつ病と血清 IGF-1 値との関連

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) は、ニューロン形成やミエリン鞘合成などに関わる重要なホルモンであり、近年うつ病との関連が示唆されている。しかしながら、これまで治療抵抗性のうつ病と血清 IGF-1 値との関係を調べた研究は報告されていない。血清 IGF-1 値がうつ病の治療抵抗性に影響を与える因子かどうかを検討した。

対象は、当院に通院あるいは入院中の 18 歳以上のうつ病患者と健康なボランティア。8 時間以上の絶食後、午前中に血清 IGF-1 値を含めた血液検査を施行し、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) を用いて精神症状の評価を行った。健常群 80 名、うつ病寛解群 42 名、うつ病治療抵抗性群 50 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 34 名のうつ病患者について、HAM-D の変化量を従属因子、ベースラインの血清 IGF-1 値を含む臨床的因子を独立因子として重回帰分析を行った。

その結果、うつ病治療抵抗性群の血清 IGF-1 値は 173.2 ± 63.1 ng/mL (平均値 \pm SD) であり、健常群 (138.3 ± 41.1 ng/mL)、うつ病寛解群 (136.9 ± 38.2 ng/mL) よりも有意に高かった。縦断研究では、HAM-D の変化量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 ($r = 0.451$, $P = 0.007$)、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 $R^2 = 0.191$, $P = 0.000113$)。

以上により、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、抑うつ症状の改善が得られにくいことがわかった。血清 IGF-1 値は、うつ病の治療抵抗性を予測する因子となり得る可能性が示唆された。

うつ病の難治化と血清 DHEAS 値との関連

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) は副腎皮質から生成されるホルモンの一つで、神経保護や抗糖質コルチコイド作用を持ち、うつ病の病態に関与することが示唆されている。しかしながら、縦断研究の報告は限られており、DHEAS と治療抵抗性うつ病との関係についてはよくわかっていない。うつ病の治療抵抗性と血清 DHEAS 値の関係を調査した。

対象は、当院に通院あるいは入院中の 18 歳以上のうつ病患者と健康なボランティア。8 時間以上の絶食後、午前中に血清 DHEAS 値を含めた血液検査を施行し、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) を用いて精神症状の評価を行った。健常群 80 名、うつ病寛解群 42 名、うつ病治療抵抗性群 50 名の 3 群を分散分析ならびに 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 34 名のうつ病患者について、HAM-D の変化量を従属因子、ベースラインの血清 DHEAS 値を含む臨床的因子を独立因子として重回帰分析を行った。その結果、うつ病寛解群の血清 DHEAS 値は健常群よりも低値だったが ($P = 0.035$)、うつ病治療

抵抗性群と健常群の DHEAS 値に有意差はなかった ($P = 0.210$)。縦断研究では、HAM-D の変化量とベースラインの血清 DHEAS 値との間に正の相関関係を認め ($r = 0.390$, $P = 0.023$) 重回帰分析でも、ベースラインの血清 DHEAS 値が HAM-D 変化量の予測因子として検出された (Adjusted $R^2 = 0.139$, $P = 0.001$)。

以上により、治療抵抗性うつ病では血清 DHEAS 値が減少せず、ベースラインの血清 DHEAS 値が高いほうが、抑うつ症状の改善が得られにくいことがわかった。血清 DHEAS 値は、うつ病の治療抵抗性を予測する因子となり得る可能性が示唆された。

受賞

<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.

<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.

<第 116 回日本精神神経学会優秀発表賞> 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病治療反応性と血清 IGF-1 値との関連.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Arinami Hiroshi, Suzuki Yutaro, Tajiri Misuzu, Tsuneyama Nobuto, Someya Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of insulin-like growth factor 1, sex and corticosteroid hormones in male major depressive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12888-021-03116-2	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 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12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

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 男性うつ病患者における血清estradiol値と重症度との関連
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会
4. 発表年 2020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 うつ病治療反応性と血清IGF-1値との関連
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会
4. 発表年 2020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 男性うつ病患者におけるステロイドホルモンならびにペプチドホルモンの役割
3. 学会等名 第30回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021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

〔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