

令和 6 年 5 月 11 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07478

研究課題名（和文）ステロイドホルモンならびにペプチドホルモンによるうつ病難治化機序の解明

研究課題名（英文）The elucidation of the mechanisms underlying treatment-resistant depression by steroid and peptide hormones

研究代表者

鈴木 雄太郎（Suzuki, Yutaro）

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60377158

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、うつ病患者よりも統合失調症患者のほうが血清cortisol値が高く、血清IGF-1値と重症度の相関関係はうつ病と統合失調症で異なっていることを明らかにし、これらのホルモンの差異が2つの疾患の病態生理学的な相違点を現す可能性を示した。また、非寛解状態のうつ病患者においてのみ、血清IGF-1値がインスリン抵抗性と正の相関関係にあり、寛解したうつ病患者では関連しなかったことをはじめて報告した。さらに、我々は縦断研究を行い、血清IGF-1ならびにdehydroepiandrosterone sulfate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インスリン抵抗性、治療抵抗性と関連する可能性が示唆された。今回の成果は、ホルモンがうつ病の診断や治療反応など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 revealed that serum cortisol levels were higher in patients with schizophrenia compared to those with depression, and the correlation between serum IGF-1 levels and severity differed between depression and schizophrenia, suggesting that the differences in these hormones may reflect the pathophysiological differences between the two disorders. Additionally, we first reported that serum IGF-1 levels are positively correlated with insulin resistance only in non-remitted depression patients, but not in remitted ones. Furthermore, through a longitudinal study, we demonstrated the potential of serum IGF-1 and dehydroepiandrosterone sulfate levels as predictive factors for treatment-resistant depression.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 治療抵抗性 耐糖能異常 DHEA-S IGF-1 自殺リスク 再発

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病患者の約 30%が抗うつ薬治療に抵抗性を示すことが知られているが、その病態メカニズムはいまだ明らかにされていない。加えて、うつ病では、再発や自殺リスク、耐糖能異常も患者の生命予後に関わる問題として軽視できない。これらの病態を解明し、予測手段や治療法を確立することは我々の急務であり、既存の病態仮説や向精神薬とは異なるアプローチが必要である。

近年、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA 系）や視床下部－下垂体－性腺系（HPG 系）のホルモンとうつ病との関連が示唆されている。例えば、うつ病では健常群に比してコルチゾールが増加していること（Stetler et al., 2011）や、男性うつ病患者でテストステロンが減少すること（Fischer et al., 2019）などが示されている。また、女性だけでなく、男性における更年期の概念として、テストステロンの低下に伴う Late-Onset Hypogonadism 症候群が認知されつつあり、ホルモン補充療法（HRT）の報告が散見されるようになった。しかしながら、いまだホルモンとうつ病の重症度や治療抵抗性との関連、各ホルモンの相互作用、HRT 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。

また、うつ病は、2 型糖尿病発症のリスクを増加させることがメタ解析の結果から示されている（Mezuk B et al., 2008; Nouwen A et al., 2019）が、その病態生理学的メカニズムはいまだ明らかにされていない。コルチゾールやテストステロン、エストロゲン、IGF-1 といったホルモンの働きがうつ病患者の耐糖能に関与している可能性があるが（Réus GZ et al., 2017; Pivonello R et al., 2019; Mauvais-Jarvis F et al., 2017; Wang XR et al., 2019）、うつ病患者の耐糖能とホルモンの関連を調べた報告は皆無である。

## 2. 研究の目的

本研究は、うつ病との関係が未解明であるホルモンを網羅的、縦断的に測定し、各ホルモンの独立した影響だけでなく、相互の関係性にも着目し、うつ病の治療抵抗性・重症度・自殺・再発・耐糖能などを包括的に検討する。本研究における第 1 の目的は、うつ病患者と健常群のホルモン値ならびにホルモン間の関係を治療抵抗性や寛解、自殺リスク、耐糖能を指標に比較検討することである。第 2 の目的は、うつ病の治療経過や再発などの転帰とホルモン値の変化を縦断的に検証することである。第 3 の目的は、治療抵抗群の症例に対し HRT を行い、その効果と安全性を検討することである。

## 3. 研究の方法

研究の第 1 段階は横断研究であり、うつ病群、健常群の全例に対し、8 時間絶食後の早朝空腹時に血中のホルモン [ACTH、コルチゾール、DHEA-S、総/遊離テストステロン (TT/FT)、エストラジオール (E2)、プロゲステロン、IGF-1、sex hormone-binding globulin] ならびに耐糖能【インスリン、C-ペプチド、HbA1c、血糖値、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)】の測定、身体計測（身長、体重、ウェスト）、精神症状評価を行い、ホルモン値と治療抵抗性、耐糖能、自殺リスクの関連について、包括的に解析する。研究の第 2 段階は縦断研究であり、ホルモン値の変化と HAM-D や耐糖能、自殺リスクの縦断経過、再発などの転帰を含めた包括的な解析を行う。研究の第 3 段階として、第 1 あるいは第 2 段階の治療抵抗性群に対して 12 週間の単盲検比較による HRT を行う。

## 4. 研究成果

### ① Serum cortisol and insulin-like growth factor 1 levels in major depressive disorder and schizophrenia

うつ病や統合失調症の病態に関連するホルモンとして、コルチゾールや IGF-1 が知られているが、これらのホルモンが 2 つの疾患の間でどのような違いを示すのかわかっていない。血清コルチゾールならびに IGF-1 値を両疾患の間で比較するとともに、これらのホルモンと症状重症度との相関関係が両疾患で異なるかどうかを明らかにすることを目的とした。

我々は、うつ病患者 129 人、統合失調症患者 71 人、健常対照者 71 人を対象とし、8 時間以上の絶食後、午前中に採血し、血清コルチゾールと IGF-1 を測定した。うつ病および統合失調症の症状重症度は、それぞれ Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) および

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて評価した。

その結果、血清コルチゾール値は、統合失調症患者 (13.2±3.6µg/dL, 平均±標準偏差)、うつ病患者 (11.0±4.9µg/dL)、対照者 (9.5±2.6µg/dL) の順に高かった。うつ病患者 (160.0±54.3ng/mL) と統合失調症患者 (159.7±49.6ng/mL) の血清 IGF-1 値は、対照者 (137.9±41.3ng/mL) よりも高かったが、両疾患の間には有意差はなかった。

HAM-D はコルチゾール (R = 0.28) および IGF-1 (R = 0.28) と正の相関を示し、各臨床因子を独立変数、HAM-D を従属変数とした重回帰分析でも、より高い血清コルチゾールおよび IGF-1 値がより高い HAM-D スコアに寄与することが示された。BPRS は cortisol とは正の相関 (R = 0.38)、IGF-1 とは負の相関 (R = -0.5) を示し、年齢、罹病期間、CP 換算量などを独立変数、BPRS を従属変数とした重回帰分析でも、より高いコルチゾール値およびより低い IGF-1 値がより高い BPRS スコアに寄与することが示された。

統合失調症患者の血清コルチゾール値がうつ病患者より高値であることは、統合失調症患者がうつ病患者よりも高いストレス状態にあることを示している。一方、血清 IGF-1 値は 2 つの疾患間で有意差はなく、IGF-1 は 2 つの疾患を区別するのに有用なマーカーではない可能性がある。ただし、血清 IGF-1 値と症状の重症度の相関関係は 2 つの疾患で異なっており、うつ病では症状の悪化に対して IGF-1 が代償的に働くが、統合失調症では症状が悪化するにつれて IGF-1 で代償できなくなる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 44 回日本生物学的精神医学会・第 32 回日本臨床精神神経薬理学会・第 52 回日本神経精神薬理学会・第 6 回日本精神薬学会ならびに Scientific Reports 誌に報告した。

〈第 44 回日本生物学的精神医学会・第 32 回日本臨床精神神経薬理学会・第 52 回日本神経精神薬理学会・第 6 回日本精神薬学会 2022. 11. 5. 東京〉 ○有波浩, 渡部雄一郎, **鈴木雄太郎**, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病および統合失調症患者における血清コルチゾール, インスリン様成長因子 1 値の増加と臨床症状との関連。

Arinami H, Watanabe Y, **Suzuki Y**, Tajiri M, Tsuneyama N, Someya T: Serum cortisol and insulin-like growth factor 1 levels in major depressive disorder and schizophrenia. Sci Rep 13(1): 1148, 2023. (査読有)

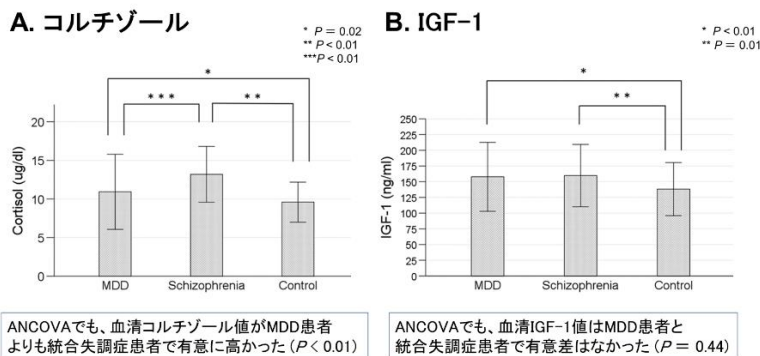


図. MDD患者の血清コルチゾール、IGF-1値とHAM-Dとの関連

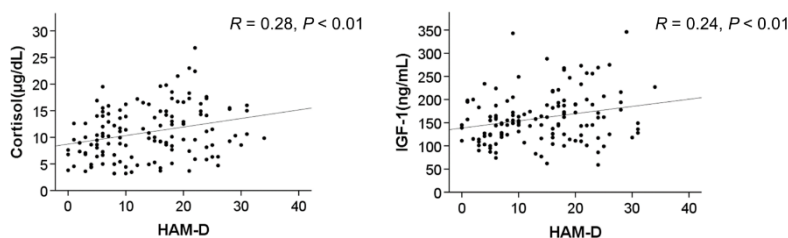
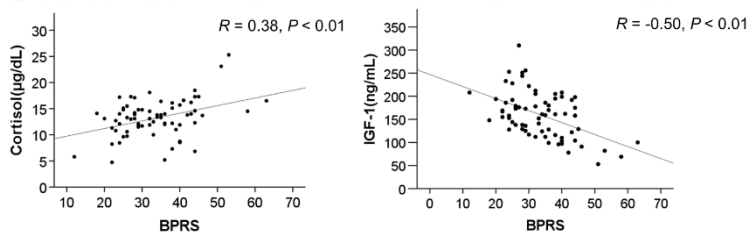


図. 統合失調症患者の血清コルチゾール、IGF-1値とBPRSとの関連



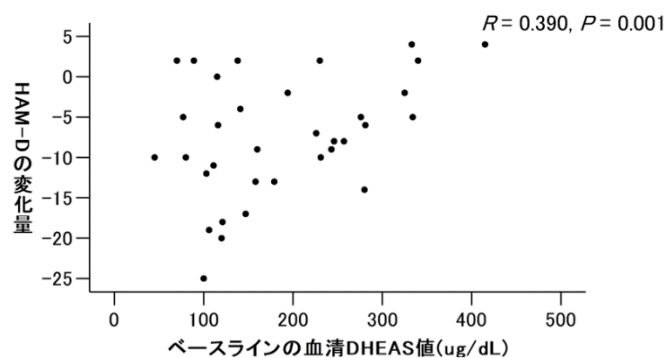
## ② Relationship between treatment responsiveness and serum DHEAS levels for depression

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。メタ解析ではうつ病患者の DHEAS 値が対照群よりも低値であることが報告されており (Zhu G et al., 2015; Hu Q et al., 2015)、男性うつ病患者を対象にした我々の研究でも同様の結果が示されている (Arinami H et al., 2021)。一方、縦断研究の報告は限られており (Fabian TJ et al., 2001; Paslakis G et al., 2010; Morita T et al., 2014; Hough CM et al., 2017)、ベースラインの血清 DHEAS 値の差異がうつ病の治療反応に影響するかは明らかになっていない。そこで、本研究では DHEAS がうつ病の治療経過にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とした。

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 34 名。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、HAM-D を用いて精神症状の評価を行った。ベースラインと介入後 3 ヶ月以内の 2 点で評価し、HAM-D の変化量を従属変数、ベースラインの血清 DHEAS 値、年齢、性別、BMI、治療日数、合計 imipramine 換算量を独立変数として重回帰分析を行った。

年齢は  $37.4 \pm 13.8$  歳 (平均値  $\pm$ SD)、男性 15 名、女性 19 名で、ベースラインの HAM-D は  $19.4 \pm 6.2$  点、血清 DHEAS 値は  $187.9 \pm 95.4$  ug/dl、HAM-D の変化量は  $-7.4 \pm 7.4$  点、治療日数は  $40.5 \pm 17.1$  日であった。ベースラインの血清 DHEAS 値は HAM-D の変化量と正の相関関係 ( $R = 0.39$ ) があり、重回帰分析では、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  $R^2 = 0.139$ ,  $\beta = 0.39$ ,  $P = 0.001$ )。

図. ベースラインの血清DHEAS値とHAM-Dの変化量との関連



本研究により、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示され、血清 DHEAS 値がうつ病の治療反応性予測因子となり得る可能性が示唆された。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 DHEAS 値は、うつ病患者の治療反応を予測する可能性があり、今後さらに検証を進めていく予定である。

この研究結果は、第 33 回日本臨床精神神経薬理学会で報告した。

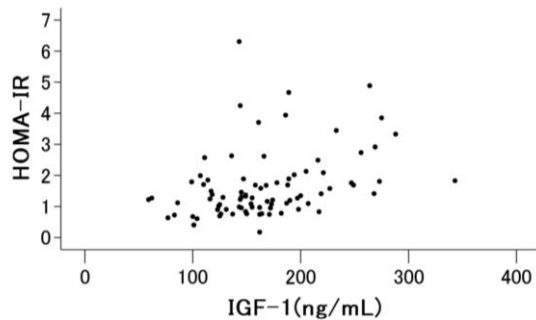
<第 33 回日本臨床精神神経薬理学会 2023. 9. 28. 松山> ○有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病の治療反応性と血清 DHEAS 値との関連.

## ③ Association between insulin resistance and serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with non-remitting major depressive disorder

うつ病は糖尿病リスクの上昇と関連しているが、その根本的な病態機序は依然として不明であり、これまで血中ホルモン値とうつ病患者の耐糖能の関係に着目した研究はほとんどなかった。IGF-1 は、インスリン抵抗性 (IR) とうつ病の両方の病態に関与しているが、うつ病患者における IGF-1 と IR の関係を調べた研究は報告されていない。

そこで、我々は、うつ病患者 (非寛解患者 84 名、寛解患者 36 名) および健常対照者 99 名を対象とし、絶食後に血液検体を採取し、血清 IGF-1 値ならびにホメオスタシスモデル評価法によるインスリン抵抗性 (HOMA-IR) や臨床因子との関連を調査した。

Figure.



その結果、血清 IGF-1 値は、非寛解状態のうつ病患者で対照群および寛解群よりも高く（それぞれ  $P = 0.001$  および  $P = 0.007$ ）、HOMA-IR は 3 群間で有意差はなかった。HOMA-IR は、非寛解状態のうつ病患者では血清 IGF-1 値と正の相関を示したが（ $R = 0.355$ ,  $P=0.001$ ）、対照群や寛解群では相関関係は認められなかった。様々な臨床因子を用いたステップワイズ重回帰分析により、非寛解状態のうつ病患者において血清 IGF-1 値および BMI が HOMA-IR と正の関連があることが示された。

本研究では、非寛解状態のうつ病患者においてのみ、血清インスリン様成長因子 1 値がインスリン抵抗性と正の相関関係にあり、寛解したうつ病患者では関連しなかったことをはじめに明らかにした。IGF-1 の増加とその後の IR および糖尿病リスクとの関係を明らかにするためには、縦断的研究を含むさらなる研究が必要であるが、うつ病患者のインスリン抵抗性とホルモンの関係を明らかにしたことは、うつ病ならびに糖尿病の病態解明につながるだけでなく、うつ病患者の糖尿病発症予防やホルモン調節薬などの創薬への一歩となる可能性があり、臨床精神薬理学にとって意義が大きい。

この研究結果は、Journal of Affective Disorders 誌で報告し、2024 年日本臨床精神神経薬理学会学会奨励賞を受賞した。

Arinami H, Suzuki Y, Watanabe Y, Tajiri M, Tsuneyama N, Someya T: Association between insulin resistance and serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with non-remitting major depressive disorder. J Affect Disord 344: 612-616, 2024. (査読有)

<2024 年日本臨床精神神経薬理学会学会奨励賞> ○有波浩, 鈴木雄太郎, 渡部雄一郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: Association between insulin resistance and serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with non-remitting major depressive disorder.

#### ④ Relationship between the response to the treatment of depression and serum insulin-like growth factor-1 levels: a longitudinal study

Background: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is important in neuronal formation and myelin sheath synthesis, and may be linked to major depressive disorder (MDD). However, there have been few longitudinal studies, and it is unclear whether the serum IGF-1 levels of the patient affects their treatment outcomes. Therefore, we aimed to longitudinally assess whether the serum IGF-1 levels of patients with MDD affects their subsequent treatment outcomes.

Methods: We recruited 39 patients with MDD aged  $\geq 18$  years who were receiving outpatient or inpatient care at Niigata University Medical and Dental Hospital. Blood samples were collected in the morning after a  $\geq 8$ -hour fast to measure serum IGF-1 levels, and psychiatric symptoms were evaluated using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). These assessments were made at baseline and  $\leq 3$  months later.

Results: The age of the participants was  $40.0 \pm 15.6$  years; 19 were male and 20 were female. Their baseline HAM-D score was  $19.6 \pm 6.0$ , their serum IGF-1 levels was  $169.6 \pm 49.3$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , the change in the HAM-D score was  $-7.6 \pm 7.1$ , and the duration of treatment was  $41.4 \pm 17.8$  days (all mean  $\pm$  SD). A stepwise multiple regression analysis identified the baseline serum IGF-1 levels to be a predictor of the change in HAM-D score (adjusted  $R^2=0.171$ ,  $\beta=0.43$ ,  $P<0.001$ ).

Conclusions: A high serum IGF-1 levels in patients with MDD may be associated with a poorer improvement in depressive symptoms with treatment. Serum IGF-1 levels may represent a useful predictor of treatment response in such patients.

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 2件）

1. 著者名 Arinami Hiroshi, Suzuki Yutaro, Watanabe Yuichiro, Tajiri Misuzu, Tsuneyama Nobuto, Someya Toshiyuki	4. 巻 344
2. 論文標題 Association between insulin resistance and serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with non-remitting major depressive disorder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 612 ~ 616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2023.10.009	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 Arinami Hiroshi, Watanabe Yuichiro, Suzuki Yutaro, Tajiri Misuzu, Tsuneyama Nobuto, Someya Toshiyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Serum cortisol and insulin-like growth factor 1 levels in major depressive disorder and schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-28449-8	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3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 うつ病の治療反応性と血清DHEAS値との関連
3. 学会等名 第33回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 有波浩, 渡部雄一郎, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸
2. 発表標題 うつ病および統合失調血清コルチゾール, インスリン様成長因子1値の増加と臨床症状との関連
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会・第32回日本臨床精神神経薬理学会・第52回日本神経精神薬理学会・第6回日本精神薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木雄太郎
2. 発表標題 うつ病診断の重要性と治療における最近の話題
3. 学会等名 新潟市内科医会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田尻美寿々, 鈴木雄太郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 星和書店, 東京	5. 総ページ数 10
3. 書名 うつ病の治療. 専門医のための臨床精神神経薬理学テキスト.	

〔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
---------	---------