

**科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書**

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：84305  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23790635  
 研究課題名（和文） うつ病態・遺伝素因の日本人肥満・代謝症候群への影響とその効果的  
 診断・治療法の構築  
 研究課題名（英文） The Influence of Depression and Genetic Factors on obese Japanese  
 Patients and the Establishment of effective Diagnosis and Treatment  
 研究代表者 姫野 亜紀裕（Akihiro Himeno）  
 独立行政法人国立病院機構（京都医療センター 臨床研究センター）  
 糖尿病研究部・研究員  
 研究者番号：40533831

## 研究成果の概要（和文）：

肥満症 83 例にて Self-rating Depression Scale (SDS) テスト（うつ指標）と視床下部-下垂体-副腎系（HPA axis）活性指標である唾液コルチゾール濃度（SC）を測定した。肥満症では健康人より高率なうつの合併を認めた。また、SC は炎症・動脈硬化指標と有意な関連を認めた。更に、SC が高いほど減量治療に抵抗性が高いことを認めた。

また、肥満症 164 例において、減量治療による 3 ヶ月後の減量成功率は 52%、1 年後のリバウンド率は 28%であった。リバウンド者は脂質代謝異常や低アディポネクチンなど心血管病リスクの悪化を認めた。減量不成功群は成功群に比べ初診時 SDS が高く、さらに高リバウンド群は他群に比べ初診時 SDS が高いことを認めた。

## 研究成果の概要（英文）：

As a marker of HPA axis activity, we measured self-rating depression scale (SDS) score and the morning salivary cortisol levels of 83 obese Japanese outpatients. At the baseline, depression was accompanied with obese patients at a higher rate than healthy control. We found that the baseline morning salivary cortisol levels are significantly associated with the levels of an inflammatory marker, arterial stiffness, and successful weight reduction in obese patients. In addition, higher salivary cortisol levels were associated with an increase of body weight through 3-month weight reduction therapy.

In 164 obese Japanese outpatients, the success rate for weight reduction through diet and exercise therapy was 52%, however the rate of weight regain after one year in the patients with successful weight reduction for 3 months was 28%. In the patients who had weight regain, there were deteriorations of CVD risk factors, such as lipid profiles and adiponectin levels. SDS score at baseline was higher in the patients with unsuccessful weight reduction than those with successful weight reduction. And SDS score at baseline was higher in the patients with weight regain than other patients.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学、病態検査学

キーワード：臨床検査医学、肥満症、うつ

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

## 1. 研究開始当初の背景

我が国で急増する肥満や代謝症候群（メタボリック症候群:MetS）は、心血管病（CVD）の危険因子であり、積極的な生活指導が医療経済的・社会的に急務である。近年、我が国ではうつ病罹患者が年々増加し、自殺者も3万人を超え、原因の一つとして社会的ストレスの増大が考えられる。過食など生活習慣の乱れは心理的ストレスやうつと密接な相互関係がある。また、ストレス・うつ状態は心筋梗塞に高率に合併しその予後を悪化させる（JAMA270:1819, 1993）。即ち、肥満とうつは各々独立したCVDの重要な危険因子であると同時に、これらの重積によりCVDリスクがより上昇する。リスク軽減の為には生活習慣改善が必要不可欠であるが、うつが存在すると体重・血圧・血糖・禁煙コントロールが増悪するなど悪循環を形成する。生活習慣病患者には明らかなくうつ病でなくとも潜在的うつ状態が高頻度に存在する為、CVDリスク軽減効果を最大限に発揮するには、肥満に関連する要因のみならず、うつに関する因子（ストレス度・うつ病態・遺伝素因）を包括的に捉えた指導が必要である。

実際、肥満・MetSでは抑うつ症状や大うつ病の割合が多く、MetSの危険因子が増えるほどうつスコアが高くなると報告され（Biol Psychiatry, 2007）、肥満に伴ううつは、視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA axis）亢進を介する海馬の機能障害によると言われている（Neuron 34:13, 2002）。申請者は肥満症156例にてうつのテストである Self-rating Depression Scale（SDS）テストと HPA axis 活性指標である唾液コルチゾール濃度を測定し、日本人肥満症でも一般人より高率にうつを合併することを認めた。また唾液コルチゾール濃度がCVDリスクである炎症や動脈硬化指標と有意な相関を示し、コルチゾールが高値である肥満者ほど減量治療に抵抗性であることも認めた。最近、肥満女性を対象にした米国の研究では、対面/電話カウンセリングの介入プログラムにて通常ケアより大幅な減量成果を得たと報告された（JAMA. 304:1803, 2010）。

以上より、ストレス・うつや HPA axis 過活動が肥満・MetS の重症化・減量治療抵抗性に関与すると考えられる。しかし、肥満におけるうつの至適スクリーニング法・診断法や治療法は、未だ確立されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、肥満・MetS・生活習慣病患者に

おける潜在的うつ状態の大規模実態調査を施行し、生活習慣指導や減量治療に与える影響について前向きコホート研究で調査し、うつ病態に応じた至適指導要領の確立を目指す。特に、うつに関連する遺伝素因や HPA axis 活性と肥満・MetS の病態（体組成・内臓脂肪・糖脂質・炎症・動脈硬化）や減量治療効果との関連を解析し、うつ関連因子が肥満・MetS の病態形成に与える影響と機序を明らかにする。以上、「うつ病態・遺伝素因に応じた日本人肥満・MetS における効果的予防法とオーダーメイドな治療プログラムの確立」を目指す。

## 3. 研究の方法

## (1)

当院肥満外来通院中の肥満症 102 例（男性 46 例、女性 56 例、平均年齢 52 歳、平均 BMI30.9kg/m<sup>2</sup>）において、午前 8 時の唾液コルチゾール（Salivary Cortisol: SC）濃度を ELISA（Salimetrics, LLC）にて測定し、MetS 危険因子や動脈硬化指標である心臓足首血管指数（CAVI）との関連性を検討した。また 3 ヶ月の 1) 食事療法 25 kcal/kg/day、及び 2) 運動療法 30 分以上の中等度以上の運動/週 3 回、による減量治療に与える SC の影響についても検討した。

## (2)

当院肥満外来通院中の肥満症 164 例（男性 82 例、女性 82 例、平均年齢:51.7 歳、BMI:31.1、HbA1c:6.3%）において食事療法（25kcal×標準体重/日）、運動療法（1日1万歩）による減量治療を行い、初診時、3、12 ヶ月後において、体重、血圧や血糖、HbA1c、中性脂肪、LDL-C、HDL-C、酸化 LDL（SAA-LDL）など糖脂質代謝、さらにレプチン、アディポネクチン、高感度 CRP など CVD リスクを測定した。初診時から 3 ヶ月後（Phase 1）で 3%以上減量した症例を減量成功群とした。また、減量成功群において、Phase 1 の体重減少量に対するその後 9 ヶ月間（Phase 2）の体重増加量の割合をリバウンド率 [リバウンド率(%) = {(12 ヶ月後の体重 - 3 ヶ月後の体重) / (初期体重 - 3 ヶ月後の体重)} × 100] として、減量やリバウンドに伴う糖脂質代謝・CVD リスクの変化を解析した。また、初診時にツングの自記式抑うつ尺度（SDS）を施行し、抑うつ状態と減量やリバウンドとの関連を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1)

肥満症 102 例中の MetS (60 例) と non-MetS (42 例) では SC に有意差は認められなかった。減量前の SC は log CRP、CAVI、年齢補正した CAVI と有意な正の相関を示し、SC に対する多変量解析では log CRP と CAVI のみが有意な独立変数として採用され、ストレスの上昇と動脈硬化進展との関連が示唆された (logCRP:  $\beta = 0.258$ ; CAVI:  $\beta = 0.233$ ;  $P < 0.05$ )。

3 ヶ月間の減量治療による減量成功群 (初期体重の 3%以上減少) では、非成功群に比較して治療前の SC が有意に低いことが認められた (成功群:  $0.18 \pm 0.01 \text{mg/dl}$ ; 非成功群:  $0.23 \pm 0.01 \text{mg/dl}$ ;  $P < 0.05$ .)。また、治療前の SC の 2 分位より高値群 ( $\geq 0.21 \mu\text{g/dl}$ ) では低値群 ( $< 0.21 \mu\text{g/dl}$ ) に比べ、体重減少量が有意に少ないことを認めた (高値群:  $-2.1 \text{kg}$ ; 低値群:  $-0.9 \text{kg}$ ;  $P < 0.05$ .)。更に、体重の変化量を従属変数とし、初期の SC を独立変数とした回帰分析を施行し、初期 SC から体重の減少量の推定を行った。回帰分析の結果、次の回帰式が得られた。

体重変化量 =  $10.0 \times$  唾液コルチゾール ( $\mu\text{g/dl}$ ) -  $3.6$ ,  $R^2 = 0.118$ ,  $P = 0.001$ 。  
従って、減量開始時の唾液コルチゾール濃度の  $0.1 \mu\text{g/dl}$  低値であることは、減量治療により  $1.0 \text{kg}$  の減少量増加が期待できることが認められた。

次に、唾液コルチゾールの減量不成功となる可能性の検出指標としての性能を評価する目的で ROC 解析を施行した。ROC 解析の結果感度 62.3%、特異度 72.7%であり、AUC は 0.713 で有意であった。また、Youden Index による最適な閾値は  $0.204 \text{mg/dl}$  であった。

今回、肥満症において、心理的ストレスに伴う HPA axis の活性の異常・早朝唾液コルチゾールの上昇が、心血管病リスクである炎症・動脈硬化指標と有意な関連があり、また減量治療効果にも影響しており、初期唾液コルチゾールの測定の有用性が認められた (Metabolism 61: 255-261, 2012)。

##### (2)

肥満症 164 例中、Phase 1 で 3%以上の減量に成功した減量成功群は 85 例 (52%)、非成功群は 79 例 (48%) であった。減量成功群においては非成功群と比較して、SBP、DBP、HbA1c、TG、LDL-C、SAA-LDL やレプチンの有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。また、Phase 1 における減量成功群 85 例中、Phase 2 にて体重増加が認められたリバウンド群は 24 例 (28%) であり、非リバウンド群は 61 例 (72%) であった。更にリバウンド群を高リバウンド群と低リバウンド群に二分位で分類した。高リバウンド群では、非リバウンド群や低リバウ

ンド群と比べ TG、SAA-LDL の有意な上昇を認めた ( $p < 0.05$ )。また、高リバウンド群では、非リバウンド群に比べ HDL-C、アディポネクチンの有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。血圧、血糖、HbA1c の変化には 3 群間で有意な差は認められなかった。Phase 2 のリバウンド率と TG や SAA-LDL の変化量の間には有意な正の相関が認められ (TG:  $r = 0.233$ 、SAA-LDL:  $r = 0.212$ ,  $p < 0.05$ )、また HDL-C、アディポネクチンとは有意な負の相関が認められた (HDL-C:  $r = -0.222$ 、アディポネクチン:  $r = -0.277$ ,  $p < 0.05$ )。初診時の SDS の検討に関しては、Phase 1 の減量成功群では、非成功群に比べて初診時の SDS が有意に低かった (成功群: 40.7 点、非成功群: 43.5 点、 $p < 0.05$ )。Phase 2 における高リバウンド群では、非リバウンド群や低リバウンド群と比べ初期の SDS が有意に高かった (高リバウンド群: 45.5 点、低リバウンド群: 37.5 点、非リバウンド群: 40.3 点、 $p < 0.05$ )。

肥満症において減量後のリバウンドにより、減量で改善した血圧、血糖、脂質やレプチンなど CVD リスクの中でも、特に脂質代謝 (TG、SAA-LDL) の再増悪が認められた。また、リバウンド率は脂質やアディポネクチンの悪化と関連していた。更に、減量不成功群や減量後の高リバウンド群では初診時の SDS が高いことから、肥満症の減量成功やリバウンドには抑うつ状態が関与する可能性が示された。

(第 33 回日本肥満学会、第 55 回日本糖尿病学会)。

##### (3)

2013 年 4 月時点でコホート登録数が 1275 例に達し、5 年追跡症例数も 635 例となり、長期の減量に関して更に検討中である。また、肥満関連遺伝子 712 SNPs の調査が完了しており、うつとの関連性について解析中である。

以上より、本研究にてうつ状態を考慮した日本人肥満・MetS の至適診断・効果的治療プログラムが構築されれば、保健指導・疾病予防に活用でき、健康寿命の延伸と QOL 改善や医療費抑制に貢献できる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1) Himeno A, Satoh-Asahara N, Usui T, Wada H, Tochiya M, Kono S, Yamada-Goto N, Katsuura G, Hasegawa K, Nakao K, Shimatsu A. Salivary cortisol levels are associated with outcomes of weight

reduction therapy in obese Japanese patients. *Metabolism* 61: 255-261, 2012, 査読有, DOI: 10.1016/j.metabol.2011.06.023. Epub 2011 Aug 25.

- 2) Kotani K, Satoh-Asahara N, Kato Y, Araki R, Himeno A, Yamakage H, Koyama K, Tanabe T, Oishi M, Okajima T, Shimatsu A, The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Remnant-like particle cholesterol and serum amyloid A-low-density lipoprotein levels in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol* 5: 395-400, 2011, 査読有, DOI: 10.1016/j.jacl.2011.08.001.
- 3) Kotani K, Satoh-Asahara N, Kato Y, Araki R, Himeno A, Yamakage H, Koyama K, Tanabe T, Oishi M, Okajima T, Shimatsu A, The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Serum Amyloid A Low-density Lipoprotein Levels and Smoking Status in Obese Japanese Patients. *J Int Med Res* 39:1917-1922, 2011, 査読有, DOI: 10.1016/j.jacl.2011.08.001.
- 4) Satoh-Asahara N, Sugamami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Oishi M, Himeno A, Kono S, Sugawara A, Masakazu H, Ogawa Y, Shimatsu A. Urinary Cystatin C as a Potential Risk Marker for Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:265-273, 2011, 査読有, DOI: 10.2215/CJN.04830610.

[学会発表] (計 10 件)

- 1) 椽谷真由、浅原哲子、姫野亜紀裕、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、岸本一郎、島津章. 日本人肥満症における減量成功率とその後のリバウンドに関連する因子の特徴. 第 33 回日本肥満学会, 2012 年 10 月 11 日~2012 年 10 月 12 日, 京都.
- 2) 椽谷真由、浅原哲子、小谷和彦、姫野亜紀裕、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、加藤泰久、荒木里香、大石まり子、河野茂夫、島津章. 日本人肥満症の減量成功とリバウンドに影響する因子の検討-国立病院機構肥満症多施設共同研究 (JOMS) -. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012 年 05 月 17 日~2012 年 05 月 19 日, 東京.
- 3) 椽谷真由、浅原哲子、小谷和彦、姫野亜紀裕、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、河野茂夫、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、加

藤泰久、荒木里香、大石まり子、島津章. 日本人肥満症の減量成功率とリバウンド率に影響を与える因子とアウトカム-国立病院機構肥満症多施設共同研究 (JOMS) -. 第 85 回日本内分泌学会学術総会, 2012 年 04 月 19 日~2012 年 04 月 21 日, 愛知.

- 4) 姫野亜紀裕、浅原哲子、佐々木洋介、村中和哉、後藤伸子、田中智洋、椽谷真由、勝浦五郎、中尾一和、島津章. 高脂肪食または高炭水化物食負荷がもたらす糖脂質代謝異常の差異の検討. 第 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.
- 5) 浅原哲子、佐々木洋介、椽谷真由、姫野亜紀裕、村中和哉、山陰一、小島真司、河野茂夫、和田啓道、長谷川浩二、島津章. 脂質代謝異常合併肥満症における EPA による末梢血単球 M1/M2 タイプへの影響と抗動脈硬化作用. 第 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.
- 6) 椽谷真由、浅原哲子、姫野亜紀裕、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、河野茂夫、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、加藤泰久、荒木里香、大石まり子、小谷和彦、島津章. 日本人肥満症の減量成功とリバウンドに関する検討 - NHO 肥満症多施設共同研究 (JOMS) -. 第 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.
- 7) 姫野亜紀裕、浅原哲子、田中智洋、佐々木洋介、村中和哉、椽谷真由、山田伸子、勝浦五郎、中尾一和、島津章. 高脂肪食または高炭水化物食負荷によるメタボリックパラメータの変化-エネルギー組成の差異がもたらす糖脂質代謝異常の検討-. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年 5 月 19-21 日, 北海道.
- 8) 浅原哲子、佐々木洋介、椽谷真由、姫野亜紀裕、村中和哉、山陰一、河野茂夫、島津章. 肥満・メタボリック症候群におけるエイコサペンタエン酸による末梢血単球 M1/M2 タイプへの影響と抗動脈硬化作用. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年 5 月 19-21 日, 北海道.
- 9) 椽谷真由、浅原哲子、姫野亜紀裕、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、島津章、河野茂夫. 肥満症治療における減量成功およびリバウンドに対する抑うつ状態の関与. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年 5 月 19-21 日, 北海道.
- 10) 浅原哲子、臼井健、椽谷真由、姫野亜紀裕、河野茂夫、島津章. 肥満・メタボリック症候群における HPA axis activity の異常と心血管病リスクとの関連-唾液コルチゾールの検討-. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011 年 4 月 21-23 日,

兵庫.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

姫野 亜紀裕 (Akihiro Himeno)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター 臨床研究センター) 糖尿病研究部・  
研究員

研究者番号 : 40533831

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

佐藤 哲子 (Noriko Satoh)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター 臨床研究センター) 糖尿病研究部・  
臨床代謝栄養研究室長

研究者番号 : 80373512

森崎 隆幸 (Takayuki Morisaki)

国立循環器病研究センター研究所・分子生  
物学部・部長

研究者番号 : 30174410

勝浦 五郎 (Goro Katsuura)

京都大学大学院・医学研究科内分泌代謝内  
科・講師

研究者番号 : 20401226