

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：84305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750355

研究課題名(和文)肥満治療におけるうつ状態に基づいたリバウンド防止と心血管病予防法の確立

研究課題名(英文)The treatment of depression-related rebound weight gain and the establishment of cardioprotective treatments in obese patients.

研究代表者

姫野 亜紀裕 (Himeno, Akihiro)

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

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)：多施設共同前向きコホートの肥満症・糖尿病1334例中、SDSテストの回答が得られた622例における平均SDSスコアは 41.6 ± 9.1 点であり、うつ状態は60.0%、うつと判断できる症例は12.1%であり、健常人の報告より高率であった。治療1年後の減量非成功群やリバウンド群は初期のSDSが有意に高く、リバウンド群では精神科通院歴を有する症例が多かった。

5年追跡した肥満症460例では脳心血管病(CVD)イベント発症は29例であった。イベント発症に対するCox分析の結果、初期SDSが高いほどCVD発症リスクが上昇する傾向を認めた。肥満症の減量治療効果には抑うつ状態が大きく関与することが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, in 622 obese patients who answered SDS test among two multicenter prospective cohorts of JOMS and J-DOS along with 1334 obesity and/or diabetes patients which we established, the average SDS score was 42 points. 60% of them were in a depressive state and 12.1% of them were diagnosed as depression, which rate was much higher than that of healthy subjects. The obese patients who could not lose weight and gained the weight back one year after the weight reduction therapy had a higher SDS score at the beginning of the weight reduction therapy.

During the study period for 5 years, 29 cardiovascular (CVD) events occurred. As a result of Cox multivariate analysis of adjusted models for traditional risk factors, the patients with a higher SDS score at the beginning of the therapy had a tendency to increase the risk of CVD events. This study suggests that a depression state was largely associated with the effectiveness of the weight reduction therapy in Japanese obese patients.

研究分野：肥満症

キーワード：うつ関連因子 肥満症 減量治療 心血管病 ストレス

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、積極的な生活指導による減量治療が医療経済的・社会的に急務である。しかし、申請者らの多施設共同研究では、日本人肥満者の減量治療成功率は低く、リバウンド率も高かった。

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、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(JAMA 270:1819, 1993)。即ち、肥満とうつは各々独立した CVD の危険因子であると同時に、これらの重積より CVD リスクが更に上昇する。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、肥満に関する要因のみならず、うつに関する要因(ストレス度・うつ状態・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(Metabolism, 2012)。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。

本研究では、一般住民や肥満・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、減量成功率・リバウンド率に与える影響について前向きコホートで調査し、特に、うつに関連する遺伝素因(表1)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。以上より、肥満・代謝症候群の CVD 予防におけるストレスマネジメントの重要性を明確にし、うつ状態に応じた至適指導要領の確立を目指す。

2. 研究の目的

上記の成績と一般住民と肥満症・MetS コホートを基盤にうつ状態・うつ関連遺伝素因の肥満・MetS・CVD リスクや治療効果に与える影響とその機序を下記項目より解析し、うつ状態に応じた日本人肥満の効果的診断・治療法の確立を目指す。

- (1)多施設肥満症コホートにおける減量成功・リバウンド率の検討。
- (2)一般住民や肥満症・MetS・生活習慣病における潜在的うつ状態の大規模実態調査。
- (3)うつ状態と肥満・MetS・CVD リスクとの関連検討(横断解析): SDS、PHQ テストなどうつテストや HPA axis 指標(唾液コルチゾール等)の測定を施行し、CVD リスク(体組成、糖脂質代謝、アディポサイトカイン、基礎代謝、炎症・動脈硬化等)との関連を検討する。
- (4)うつに関する遺伝素因(SNPs)(表1)が肥満・MetS・CVD リスクに与える影響の検討
- (5)うつに関する遺伝素因(SNPs)と肥満に関連する遺伝素因(表1)との関連の検討
- (6)うつ状態・遺伝素因の減量成功・CVD リスク改善度・長期的治療効果に与える影響(縦断解析)
- (7)うつ関連因子・ホルモンの発現調節・作用機序について動物・細胞レベルで解明する。

3. 研究の方法

平成25年度の計画

一般住民コホート・肥満症多施設共同前向きコホート構築とうつ関連因子の検討(姫野・佐藤・森崎): 一般住民・肥満コホートを対象に、下記評価項目に関するデータベースを構築し、食事・運動療法による減量治療を施行し、うつと肥満・減量治療に関する因子の関連を解析する。

- (1)登録対象: 吹田コホート(一般住民1880例・無作為抽出)と肥満症コホート(BMI \geq 25)(現在850例登録済み)
- (2)治療方針: 学会ガイドラインに準拠した食事・運動療法による減量治療と薬物療法の併用。
- (3)観察ポイント: 減量前、治療3, 6, 12, 24ヶ月後。
- (4)臨床評価項目: 肥満歴(生下時体重, 20歳時体重, 最高体重, 20歳からの体重変化) 家族歴(肥満, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 心血管病など) 簡易食物摂取調査票を用いた摂取カロリー・栄養素の調査 身体組成(体重, BMI, 腹囲, 皮下・内臓脂肪量(臍部CT測定))

血圧、脈拍、MetS 危険因子の重積度
血中・尿中評価項目 a)糖脂質代謝、リポ蛋白、IRI, HOMA-R、b)腎機能: Alb, e-GFR, Cys-C)炎症性サイトカイン(hsCRP, IL-6)、d)アディポサイトカイン(TNF- α , レプチン, アディポネクチン)、e)酸化ストレス(尿 8OhDG 等)、接着因子、酸化 LDL

肥満関連ホルモン: レプチン、グレリン、ペプチド YY

生理機能検査: PWV, CAVI(Hypertens Res, 2008), IMT, FMD

心血管機能検査: 心エコーによる左室拡張能評価、頭部 MRI

エネルギー代謝関連因子: a) 基礎代謝測定: 呼気ガス分析。

b)同意取得後手術例の皮下・内臓脂肪・筋肉を得て UCP 遺伝子ファミリーなどの遺伝子発現検討。

味覚検査: テーストディスク法(三和科学)を用い舌前方・後方の箇所で、味覚検査を試行し 6 段階評価法で各々の味覚閾値を算出。レプチン受容体遺伝子多型(Hypertens Res., 2008)も検討。

うつ関連因子:

a)ストレス・うつテスト: 2 項目質問, Self-rating Depression Scale (SDS) テスト, PRIME-MD Patient Health Questionnaire (PHQ)。

b)HPA axis 活性: 血中 ACTH, 血中・唾液コルチゾール [Salivary ELISA Kits (Salimetrics, LLC)]の日内変動(8時・23時)を測定する。

c)ストレス遺伝素因(SNPs): うつやストレスへの関連が報告される BDNF やセロトニン輸送体等(Genes Brain Behav, 2010)の遺伝子多型(表 1)に関して、TaqMan 法で網羅的に遺伝子型タイピングを施行し、肥満関連ホルモンや遺伝素因(SNPs)との関連を検討する。また各 SNPs 多型別減量成功率・リバウンド率を解析し、うつ関連遺伝素因と減量治療効果との関連も解析する。

肥満関連遺伝素因(SNPs): 吹田コホートを対象に、肥満関連遺伝子 712 SNPs(表 1)の TaqMan 法を用いた遺伝子型タイピングを施行し(1 次スクリーニング)、肥満との関連が統計的に有意であった SNPs を、当院肥満 500 例と一般集団 500 例で再タイピングし(2 次スクリーニング)、1 次・2 次で候補の 5 遺伝子 5 SNPs を中心に、減量効果との関連を検討する。

予後: 総死亡、CVD 合併症(心疾患・脳卒中・腎障害新規発症・進展)を追跡し、うつ状態・肥満との関連を解析。

(5)データ解析: 登録時と登録後(3, 6, 12, 24 ヶ月後)

横断研究: うつ状態と MetS・CVD リスクとの関連を検討。縦断研究: 減量や薬物療法において、うつ状態・遺伝素因と減量治療効果(減量成功率・リバウンド率)や CVD リスク改善度との関連を短期・長期的に縦断解析する。

平成 26 年度以降の計画

一般住民・肥満コホートにおける縦断研究: 前年度の研究計画にて、うつ関連因子(ホルモン・SNPs)の長期の減量治療効果(成功率・リバウンド率)や予後に対する影響を検討する。

(1)不成功者・減量成功者(リバウンド有・無)別にうつ状態・遺伝素因・CVD リスク改善度を比較検討する。

(2)うつ状態の有無別に、減量成功・不成功・リバウンド率・CVD リスク改善度を比較検討する。

肥満症コホートにおける介入研究: 肥満・うつ関連因子の成績より、うつの強いタイプ・弱いタイプと減量成功・不成功群の各タイプ別に治療プログラムを考案する。特に、うつの強いタイプや減量不成功群には、通常治療に下記強化療法・介入プログラムを加える。

頻回な個別栄養指導、生活習慣改善ツールを用いた療養指導(体重グラフ・食事記録指導・万歩計携帯)、心理カウンセリング、対面・電話カウンセリング(JAMA 304:1803, 2010)。

以上のストレスマネジメントによるうつ状態改善度と行動変容(減量成功・リバウンド)や CVD リスク改善効果との関連を通常療養群と比較する。

禁煙外来におけるうつ関連因子の検討(姫野・長谷川):

禁煙外来通院患者を対象に、上記評価項目(CVD リスク・遺伝素因)に関するデータベースを構築し、うつと禁煙状況・禁煙治療効果ならびに CVD リスクとの関連を解析する。

IV. 基礎研究(姫野・佐藤・勝浦):

(1) 単球系細胞、血管構成細胞や脂肪細胞との共培養系を用いた検討:

肥満・MetS の単球やマクロファージ、THP-1 細胞を用い、うつ関連因子(コルチゾールや減量治療に関連があった遺伝子・新規分子)の脂肪細胞分化や炎症惹起・動脈硬化に及ぼす影響とその作用機序を検討する。

(2)糖尿病・肥満モデル動物における検討:

1)遺伝性肥満・食事性(高脂肪食負荷)肥満モデルにおいて、減量治療過程におけるうつ関連遺伝子の中核・末梢での発現変化を検討し、その作用機序を in vivo で検証する。肥満度別にうつテスト(force-swim test: 強制水泳や tail-suspension test: 尾部懸垂)による耐性やストレス性内分泌機能調節(ストレス時の ACTH、プロラクチンの分泌亢進など HPA axis 系の反応)を対照と比較する。

(3)肥満モデルマウスにおいて、うつや肥満候補遺伝子のメチル化について網羅的に解析する。

以上、うつ関連因子の肥満・CVD 進展への影響と機序及び対策を基礎・臨床的に検討する。

4. 研究成果

1) 肥満症・糖尿病多施設共同前向きコホートとして、1334 例の大規模データベース構築した。体組成、血液検査、動脈硬化の検査等に加え、Self-rating Depression Scale (SDS) やネガティブな心理・うつ尺度及び笑い・楽観性・主観的幸福感・生きがい・社会的支援等のポジティブな心理的因子に関する質問紙調査を施行し、うつと肥満・減量治療に関する因子の関連解析を行った。

うつの割合については、SDS テストの有効回答が取得できた 622 例において、その平均は 41.6 ± 9.1 点であり、「うつ状態」と判断できる症例 (39 点以上) は 373 例 (60.0%)、「うつ」と判断できる症例 (53 点以上) は 75 例 (12.1%) であり、健常人の報告より高率である事が判明した。

治療開始 1 年間で、減量非成功群やリバウンドが生じた群は初期の SDS が有意に高いことを認め、さらにリバウンド群では精神科通院歴を有する症例が多かった。

5 年間の追跡症例数が 460 例に達し、5 年間の脳心血管イベント発症は 29 例を確認した。イベント発症に対する Cox 回帰分析の結果、初期 SDS が高値であるほどイベント発症リスクが上昇する傾向を認めた (ハザード比: 1.1, $P = 0.168$ [年齢、性別調整])。

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。

2) この 3 年間に、肥満・糖脂質関連 272 遺伝子 712 SNPs 遺伝子多型を既に解析し、その中でも特に、インスリン・レプチン抵抗性に関する PTP1B 遺伝子 SNPs と最高体重及び減量治療不成功との有意な関連を認めた (論文投稿中)。また、肥満者 516 例と非肥満者 117 例において、うつ・報酬系に関連する遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) を検討し、うつや摂食調節に關与する BDNF 遺伝子 (BDNF Val66Met) アルコール依存症と関連が報告され報酬系に働くドーパミン受容体 (dopamine D2, D4 receptor: DRD2, DRD4) 抗うつ薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の標的であるセロトニントランスポーター遺伝子多型 (5-HTTLPR) 等の遺伝子多型を検討し、一部の SNPs と心血管疾患 (CVD) リスクや減量治療効果との関連を認めた。

3) さらに、減量指導を行った肥満症患者を減量成功群 (5 例。平均体重 15.4kg 減少) 減量不成功群 (3 例。平均体重 4.8kg 増加) 無変化群 (3 例。平均体重 1.3kg 減少) に分類し、減量前後の血清を用いてメタボローム解析を行ったところ、グルタミン酸・アスパラギン酸・バリン・キサンチンにおいて減量の成否と相関しうる可能性のある変化を認めた。すなわち、減量失敗群では成功群に比して、グルタミン酸・アスパラギン酸・キサ

ンチン濃度が顕著に高く、減量成功群は失敗群に比してバリン濃度が顕著に高く、無変化群においてはその中間の傾向にあった。そこで変化を認めた代謝産物を詳細に検討するため、上記 11 例のパラメーターに対して相関係数を求めた。減量前後のグルタミン酸濃度の差と体重の変化との間には有意な正の相関関係が認められ ($r = 0.609$, $p = 0.047$)、減量前後のアスパラギン酸濃度と体重の変化との間には正の相関関係の傾向が認められた ($r = 0.589$, $p = 0.055$)。うつ患者の血漿グルタミン酸濃度は健常人よりも高く (Mitani et al., 2006)、うつ病患者の脳脊髄液のグルタミン酸濃度は健常人よりも高い (Levine et al., 2000) ことが報告されている。また、アスパラギン酸を脳測室内投与する動物実験ではストレス行動が緩和されること (Erwan et al., 2014) が報告され、脳内の L-グルタミン酸や L-アスパラギン酸は血液脳関門から血中に排出されること (Hosoya et al 1999) が示唆されている。以上のことから、減量の成否はうつに関連のある脳内グルタミン酸・アスパラギン酸濃度に影響を与える可能性があることを、本研究のメタボローム解析は示している。

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 0 件)
なし

[学会発表] (計 0 件)
なし

[図書] (計 0 件)
なし

[産業財産権]
なし

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

浅原 哲子 (Noriko Asahara)
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

長谷川 浩二 (Koji Hasegawa)
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展開医療研究部
・部長
研究者番号：50283594

(4)研究協力者

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

勝浦 五郎 (Goro Katsuura)
京都大学 内分泌代謝内科・特定講師