

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 有波 浩
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1049 号
学位授与の日付 令和4年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Role of insulin-like growth factor 1, sex and corticosteroid hormones in male major depressive disorder.
(男性の大うつ病性障害におけるインスリン様成長因子1、性ホルモン、副腎皮質ホルモンの役割)

論文審査委員 主査 教授 中村 和利
副査 教授 池内 健
副査 准教授 関根 正幸

博士論文の要旨

【背景と目的】

大うつ病性障害 (MDD) の発生率には性差が存在し、その要因の一つとして、性ホルモンの関与が示唆されている。男性においては、テストステロンと MDD の関連が研究されているが、性腺機能低下症や性同一性障害を対象とした近年の研究では、女性ホルモンも男性の抑うつ症状に影響を与えることが報告されている。しかしながら、男性の MDD とエストラジールの関係については、ほとんど研究されていない。加えて、MDD の病因には、コルチゾールやデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩 (DHEAS)、インスリン様成長因子 1 (IGF-1) といったホルモンも関与することが知られているが、これまで性差を考慮してホルモン相互の関係に着目した研究はほとんどなかった。よって、申請者らは、男性 MDD 患者のホルモン値を網羅的に解析し、男性 MDD 患者における各ホルモンの役割やホルモン間の関係を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】

本研究は、新潟大学医歯学総合病院に通院中あるいは入院中の 18~65 歳の男性 MDD 患者のうち、重篤な身体的疾患 (悪性腫瘍、感染症、自己免疫疾患、内分泌疾患など) や他の精神医学的診断 (薬物またはアルコール乱用、双極性障害、妄想性障害、不安障害、および認知症など) の併存がない 54 名の男性患者を対象とした。コントロール群として、37 名の健康な男性ボランティアを研究に組み入れた。

すべての参加者は、8 時間以上の絶食後、午前中にホルモン値を含めた血液検査を施行し、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) を用いて患者の精神症状を評価した。

統計解析として患者と対照の 2 群を対応のない t 検定およびカイ 2 乗検定で比較した。2 群の相関はピアソンの相関係数を用いて分析し、患者の HAM-D を従属変数、血清エストラジール値、年齢、BMI、抗うつ薬の種類、総イミプラミン量および罹病期間を独立変数として重回帰分析を行った。ホルモン間の相関関係を調査するために、エストラジールを従属変数、年齢、BMI、および各ホルモン値を独立変数として重回帰分析を施行した。

【結果】

患者のエストラジオール値は対照よりも低く ($P = 0.040$)、HAM-D とエストラジオール値の間に負の相関関係を認めた ($P = 0.000094$)。IGF-1 値とコルチゾール/DHEAS 比は対照よりも患者で高く ($P = 0.011$; $P = 0.001$)、DHEAS 値は対照よりも患者で低かったが ($P = 0.002$)、これらのホルモン値はHAM-D と関連しなかった。コルチゾールとテストステロン値は、患者と対照との間で有意差はなかった。患者のエストラジオール値は、テストステロン値ならびに DHEAS 値 ($P = 0.00062$) と正の相関関係があったが、コントロールではエストラジオールと DHEAS の相関関係はなかった。

【考察・結論】

申請者らは、男性 MDD 患者の血清エストラジオール値が抑うつ症状の重症度と負の相関関係にあり、患者の血清エストラジオール値が対照よりも低値であることを示した。

健康な男性を対象とした研究では、血漿エストラジオール値が脳皮質のセロトニン 2A 受容体と正の相関関係にあることが報告されているが、男性 MDD 患者のエストラジオール値と抑うつ症状の重症度との相関関係を示した研究はこれまで報告されていない。雄のラットやマウスを用いた前臨床研究では、エストラジオールの抗うつ作用が示されており、血清エストラジオール値の低下は男性 MDD の病態に関与していると考えられた。

加えて、本研究により、男性 MDD 患者は、対照よりも血清 IGF-1 値が高く、血清 DHEAS 値が低いことが示された。先天性アロマターゼ欠乏症や一般集団の男性を対象にした先行研究では、エストラジオールが IGF-1 や DHEAS の産生に関与することが報告されており、MDD においてもこれらのホルモンが相互に関係する可能性が示唆された。さらに、本研究では、男性 MDD 患者のエストラジオールが DHEAS、テストステロンと正の相関関係にあることを示したが、この関係は対照群では異なっており、これらのホルモン間の相関関係の違いが、男性 MDD の病態に関与する可能性が示唆された。

本研究の制限として、サンプルサイズが小さいこと、うつ病のサブタイプや心理社会的要因（雇用状況など）を考慮していないこと、抗うつ薬の使用が挙げられる。

結論

男性 MDD 患者の血清エストラジオール値が抑うつ症状の重症度と負の相関関係にあり、エストラジオールの低下が男性の MDD に関与することが示された。エストラジオールに加え、DHEAS、コルチゾール/DHEAS 比、IGF-1 が男性の MDD の病態に関与し、これらのホルモンが相互に関わる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、男性の大うつ病性障害 (MDD) 患者において性ホルモンなどの各種ホルモンの役割やホルモン間の関係を明らかにすることを目的とした。対象は 18~65 歳の男性 MDD 患者のうち除外基準に該当しない 54 名とコントロール 37 名であった。測定項目は血中のエストラジオール、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩 (DHEAS)、インスリン様成長因子 1 (IGF-1) であった。患者の精神症状については、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) を用いて評価した。患者のエストラジオール値は対照よりも低く ($P = 0.040$)、HAM-D とエストラジオール値の間に負の相関関係を認めた ($P = 0.000094$)。IGF-1 値とコルチゾール/DHEAS 比は対照よりも患者で高く ($P = 0.011$; $P = 0.001$)、DHEAS 値は対照よりも患者で低かったが ($P = 0.002$)。患者のエストラジオール値は、テストステロン値ならびに DHEAS 値 ($P = 0.00062$) と正の相関関係が見られた。結論として、エストラジオールの低下が男性の MDD に関与し、他のホルモンも MDD の病態に関与する。本研究は男性 MDD の病態解明に寄与する成果であり、この点に博士論文としての価値を認める。