

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|--|-----|-------|
| 報 告 番 号 | 乙 第 1199 号 | 氏 名 | 小林 美雪 |
| 論文審査担当者 | 主 査 塩 沢 丹 里 副 査 駒 津 光 久 ・ 伊 藤 研 一 | | |

(論文審査の結果の要旨)

うつ病は女性に多く閉経後にリスクは増大する。動物実験では卵巣除去後のエストロゲンβ受容体 (ERβ) 選択的リガンド (LY3201, diarylproprionitrile) 投与によりトリプトファン水酸化酵素 (TPH) の増加、Tph2mRNA の発現増加を認め、うつ病様行動が減少することが示されている。同様に、dehydroepiandrosterone (DHEA) から代謝産生されるα-androstane-3β、17β-diol (3βAdiol)、Androstenediol (Δ5-diol)、7α-hydroxy-dehydroepiandrosterone (7α-OH-DHEA) の3つのリガンドはERβ選択性が高く閉経後うつ病予防の可能性が示唆されているが、この3種を含めどのリガンドがうつ病の病態生理と関連しているかは未だ解明されていない。

そこで小林美雪はDHEAから3βAdiol、Δ5-diol、7α-OH-DHEAに至る経路である「DHEA-ER axis」に着目し、血清中のこれら3種のERβ内因性リガンド、DHEA、E2、ストレス指標としてのコルチゾール (F) の濃度測定を行い、その性差とうつ病罹患の有無による差異を評価した。より侵襲の少ない方法による濃度測定の可否を検討するために、唾液の測定も併せて行った。

2011年～2014年の期間に急性期のうつ病、認知症、軽度認知機能障害、卵巣及び精巣摘除の既往のある例を除外した51例の男女 (65.2±6.52歳) を対象とした。神経・精神疾患の既往のない①男性コントロール群 (n=12、65.7±6.01歳)、②女性コントロール群 (n=16、60.6±2.42歳)、大うつ病の診断を受け、研究参加時に寛解に至っている③男性うつ病群 (n=10、67.4±7.38歳)、④女性うつ病群 (n=13、68.8±6.95) の4群に分けた。③および④群は全例外来治療中であり、抗うつ剤投与中の症例が18例含まれた。うつ病群はいずれもDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV-TR (DSM-IV-TR) により診断されたものであり、身長、体重、body mass index (BMI)、体脂肪率、腹囲を測定し、神経心理学的指標は17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)、Beck Depression Inventory II (Beck II)、Clinical Dementia Rating (CDR)、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)を用いた。

その結果、小林美雪は次の結論を得た。

1. 血清E2、3βAdiol、Δ5-diol濃度は女性よりも男性で高値であり、明らかな性差が認められた。ただし男女ともコントロール群とうつ病群に有意差はなかった。
2. 血清DHEA濃度は性差はなかったが、女性コントロール群と比較して女性うつ病群で低値であった。
3. 血清中および唾液中の各ステロイドホルモン濃度については測定下限値以下の参考値を多く含むこと、Δ5-diolとE2で相関を認めなかったことからさらなる方法論の改良を要する。

これらの結果より3βAdiol、Δ5-diolには性差があり、大規模無作為試験でのE2単独投与での有用性が示されなかったことを合わせると、この二つのリガンドの閉経後ホルモン補充療法への応用の可能性があることが示唆された。またDHEAは男女ともに大量に有するホルモンであり、代謝産物の一部は性差がないので、今回発見した性差は基質の量で規定されているのではなく、より複雑な未知の機序の存在が推測された。これらの結果から女性に多く男性に少ないうつ病の病態生理を考える際には、E2以外にこれらの新規生理活性ステロイドの研究をしていくことが重要であることが示唆された。本研究はうつ病発症の男女比とその病因にERβ選択的リガンドが関与している可能性を示すものであり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。