

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Sex differences in the serum level of endogenous ligands for estrogen receptor β in the elderly population (老年期におけるエストロゲン β 受容体内因性リガンドの血清濃度の性差について)	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景】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。ERβ内因性リガンドとして研究が進んでいる5α-androstane-3β, 17β-diol(3β Adiol)は5α-dihydrotestosterone(DHT)から代謝産生される。動物実験により3β Adiolは不安の減少、認知機能強化、抗うつ作用があると考えられている。Androstenediol (Δ5-diol)はERβに親和性が高く dehydroepiandrosterone (DHEA) から合成される内因性リガンドである。7α-hydroxy-dehydroepiandrosterone (7α-OH-DHEA)はDHEA から cytochromeP450 family 7,subfamily B, polypeptide 1(CYP7B1)を介して産生されるリガンドである。そのERβの活性化作用は3β Adiolより弱い、血清中濃度は脳脊髄液中の濃度と相関している。ERβ内因性リガンドの閉経後抑うつ予防の可能性が示されているが、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。</p> <p>我々はDHEAから3β Adiol、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。</p> <p>【方法】2011年～2014年に51例の男女(65.2\pm6.52歳)を対象とした。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。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\pm6.01歳)、②女性コントロール群 (n=16、60.6\pm2.42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\pm7.38歳)、④女性うつ病群 (n=13、68.8\pm6.95)の4群に分けた。③および④群は全例外来治療中であり23例中18例は抗うつ剤投与中であった。抗うつ剤はパロキセチン5例、セルトラリン5例、デュロキセチン4例、ミルタザピン2例、エスシタロプラム1例、アミトリプチン1例であった。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る。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。日内変動を考慮して検体は全例午前10時に採取し、測定を行うまでの間-20$^{\circ}$Cで冷凍保存した。濃度測定には液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析を用い、統計解析はStatMateIV for Windows[®]を用いた。すべての統計解析は両側検定で行い、有意水準はp<0.05とした。各群のステロイドの唾液、血清中濃度の平均値の比較はKruskal-Wallis H検定とカイ二乗検定で行った。Kruskal-Wallis H検定で有意差を認めた場合、有意差のある群間の多重比較をDunn検定で行った。ステロイドの唾液と血清中の濃度の相関を評価する際にはSpearmanの順位相関係数を用いた。欠損している値は分析から除外した。各群のBMIはBartlettの等分散検定を行った後one-way analysis of variance (one-way ANOVA)で比較した。体脂肪率と腹囲はF検定で等分散検定を行ったのちWelch検定で比較した。E2、7α-OH-DHEA、Δ5-diol、3β Adiolには定量限界値以下の測定値も含まれた。本研究は信州大学医学部医倫理委員会および小諸高原病院倫理委員会の承認を得ており、対象者には研究の内容を説明の上、文書で同意を得た。</p> <p>【結果】血清では、3β Adiol、Δ5-diol、E2で男女間に有意差を認めた。この3種のステロイドは血清中で男性が高濃度であった。血清中DHEAは女性のコントロール群は女性のうつ病群より高値であった。その他のステロイドは男女ともコントロール群とうつ病群には有意差を認めなかった。男性のうつ病群は女性のうつ病群と比較して血清Fが高値であった。</p> <p>血清と唾液の比較では、DHEA、7α-OH-DHEA、F、3β Adiolは濃度に相関を認めた。ただし唾液中の3β Adiol濃度は大部分が測定限界値以下であった。Δ5-diol、E2は血清と唾液の相関を認めなかった。</p> <p>【考察】閉経後に行われるE2投与(ホルモン補充療法;HRT)の有効性については、大規模無作為化試験のWomen's Health Initiative (WHI)ではHRTの開始時期が重要であるとされたが、閉経後3年以内にHRTを行ったKronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)では治療群とプラセボ群の間で差異はないとことが示されるなど未だ議論がある。これらの結果と本研究における女性の3β-AdiolとΔ5-diolの低値も踏まえ、我々はHRTには3β AdiolやΔ5-diolなどのERβ特異的アゴニストの適時投与が必要であると考えた。うつ病群とコントロール群の間で3β AdiolとΔ5-diolの濃度に有意差はなかったが、本研究ではうつ病群が寛解後であるため、うつ病の急性期では異なる可能性がある。DHEA濃度は女性ではコントロール群で高値であるが、DHEAの濃度そのものよりも、強力なDHEA-ERβ axisをもつ女性はDHEAからの迅速な3β AdiolとΔ5-diol産生が可能で、それがうつ病予防につながっている可能性がある。DHEAは閉経後うつに対する脆弱性の指標となり得る。</p>	