

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	田 名 部 は る か
論文審査担当者	主 査      塩 沢 丹 里 副 査      駒 津 光 久 ・ 野 見 山 哲 生 ・ 松 尾 幸 治
論 文 題 目 <p style="text-align: center;">Sex differences in serum levels of 5<math>\alpha</math>-androstane-3<math>\beta</math>, 17<math>\beta</math>-diol, and androstenediol in the young adults:                  A liquid chromatography–tandem mass spectrometry study</p> (若年成人における 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol と androstenediol の血清濃度の性差について： 液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析(LC-MS/MS)法を用いた研究)	
(論文の内容の要旨) <p><b>【背景】</b> エストロゲン受容体 (Estrogen Receptor: ER) には ER<math>\alpha</math> と ER<math>\beta</math> という 2 種類のアイソフォームが存在する。ER<math>\alpha</math> ではなく ER<math>\beta</math> の選択的刺激によって抗うつ作用や抗不安作用が発現されることが示されてきた。ER<math>\beta</math> の内因性リガンドとして 5<math>\alpha</math>-androstane-3<math>\beta</math>, 17<math>\beta</math>-diol (3<math>\beta</math>Adiol) と Androstenediol (<math>\Delta</math>5-diol) の 2 つが知られている。これら 2 つのステロイドの生理作用は動物実験で検討されているが、ヒトを対象とした研究はほとんど存在しない。論文提出者の教室ではこれまでに高齢被験者を対象として 3<math>\beta</math>Adiol と <math>\Delta</math>5-diol の血清濃度を測定し、男性は女性に比べて 3<math>\beta</math>Adiol は約 5 倍、<math>\Delta</math>5-diol は約 2 倍血清濃度が高いことを明らかにしてきた。今回本研究では、健康な若年ボランティアを対象として 3<math>\beta</math>Adiol と <math>\Delta</math>5-diol の血清濃度を測定し、月経周期における変化の評価と男女比較を行った。</p> <p><b>【方法】</b> 被験者は女性 23 名 (平均年齢 28.4<math>\pm</math>7.8 歳, 卵胞期・排卵期・黄体期の計 3 回検体採取) と男性 25 名 (同 31.4<math>\pm</math>7.8 歳) の計 48 名で、合計 92 の血液サンプルを採取した。ステロイド測定には液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いた。3<math>\beta</math>Adiol 及び <math>\Delta</math>5-diol と同時にポジティブコントロールとして dehydroepiandrosterone (DHEA) 及び 17<math>\beta</math>-estradiol (E2) も分析に含めた。採血時にうつ病評価尺度 (ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D, ベックうつ病調査票 Beck Depression Inventory-II: Beck- II, 簡易抑うつ尺度日本語版 Quick Inventory of Depressive Symptomatology : QIDS-J) の得点を記録した。</p> <p><b>【結果】</b> 女性の月経周期においては、排卵期が卵胞期や黄体期と比較して 3<math>\beta</math>Adiol と E2 の血清濃度が高く、うつ病評価尺度の得点は低かった。<math>\Delta</math>5-diol と DHEA の血清濃度には有意な変化を認めなかった。男女の比較では 3<math>\beta</math>Adiol と <math>\Delta</math>5-diol は月経周期のどの時点においても女性より男性の方が有意に高い血清濃度を示した。E2 血清濃度は女性の排卵期と黄体期で男性よりも有意に高かったが、卵胞期では男女間に血清濃度の差はみられなかった。DHEA 血清濃度は男女差を認めなかった。うつ病評価尺度の得点は女性の方が男性より高い傾向を示した。過去に行われた研究の高齢被験者のデータと比較したところ、測定した血液検査の項目全てにおいて男女ともに若年層の方が高齢層より高い血清濃度を示した。</p> <p><b>【考察】</b> 女性は男性のほぼ 2 倍うつ病に罹患しやすく、その性差の原因は未だ不明である。内因性 ER<math>\beta</math> アゴニストが月経周期に関連する女性の気分変動に影響を与えていると仮定すると、本研究の結果から、その主な要因は <math>\Delta</math>5-diol ではなく 3<math>\beta</math>Adiol と E2 である可能性が考えられる。3<math>\beta</math>Adiol の効果が E2 の効果に比べて無視できる程度のものなのか、それともさらに大きな効果があるのかは、月経前症候群や月経前不快気分障害の患者を含むより大規模な研究で検討する必要がある。また、男性のうつ病評価尺度の得点を低値に保つ要因が内因性 ER<math>\beta</math> アゴニストにあるとすれば、この保護効果は E2 ではなく 3<math>\beta</math>Adiol と <math>\Delta</math>5-diol に起因する可能性が考えられる。</p> <p>本研究における限界として、サンプル数の少なさや、被験者の多くが医学部附属病院関係者であり一般化が困難な点が挙げられる。また、プロゲステロンなど女性の気分に影響を与える他の重要なホルモンを測定できていない。これらの限界はあるが、本研究が明らかにした 3<math>\beta</math>Adiol と <math>\Delta</math>5-diol の血清濃度の明確な性差は、うつ病の病態生理の理解を深める上で重要な知見であり、うつ病の新しい治療法や予防法の開発につながる可能性がある。</p>	