

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月 4日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500665

研究課題名（和文） 抑うつとメタボリックシンドロームに共通するマーカーの検索
—予防・介入研究に向けて

研究課題名（英文） Investigation of common markers to depressive symptoms and metabolic syndrome - for the prevention and intervention studies

研究代表者

坪井 宏仁 (TSUBOI HIROHITO)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20319338

研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドロームと抑うつに共通する血中指標を男女一般集団において横断的に検索した。各種脂肪酸や脂質・糖質関連指標において抑うつとの程度と関連するものが、男女それぞれ発見された。また、抗酸化物質が抑うつを低減する可能性も示唆された。脂質代謝に関わる遺伝子多型も抑うつ度と関連した。本研究によって、メタボリックシンドロームと抑うつとの程度に共通する指標が提示された。

研究成果の概要（英文）：

To investigate the common indicators to metabolic syndrome and depressive symptoms, a cross-sectional study was carried out on women and men in general population. Different serum indicators concerning lipid- or glyco-metabolisms were related to depressive symptoms between male and female population. In addition, an antioxidant appeared to reduce the depressive symptoms. Genotypes in the fatty acid synthase were found to be associated with depressive symptoms. Some common indices to metabolic syndrome and depressive symptoms were presented.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神神経免疫内分泌学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ 応用健康科学

キーワード：抑うつ、メタボリックシンドローム、慢性炎症、酸化、脂肪酸、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

「うつ病」または「抑うつ状態」は、各種生活習慣病と密接に関連することが明らかになってきた。糖尿病、心血管疾患、アレルギー疾患等は精神的ストレスやうつ状態に影響されることが示されている。また、2020年にはうつ病は健全な生活を阻害する要因

の2位になると予想され（WHO報告書「疾病の環境的負担」）、うつ病の増加による健康寿命の短縮が懸念される。生活習慣病の治療に多額の医療費が必要なことは広く知られているが、うつ病においても社会活動性の低下とその身体への影響による経済的損失が大きく、メンタルヘルス対策には非常に大きな

経済効果がある。以上から、抑うつ状態およびうつ病遷延化の原因を迫り予防に努めること、生活習慣病に関連する抑うつ状態の要因を解明することは、極めて有益である。

われわれは心身相関の観点から、うつ状態と免疫系および酸化状態の関連性に焦点を当てた研究を行っており、精神的ストレスや抑うつ状態の高い者では生活習慣病の原因となる身体での酸化的障害が亢進していることを示した。また、健康な加齢のバイオマーカーとなるNK細胞活性も、重度な抑うつ状態の者では低下していることを示した。研究をさらに発展させるために、抑うつ状態・生活習慣病に共通するバイオマーカーを精査し、心理社会的側面・栄養的側面から予防・介入に役立てることを最終目標とする。

2. 研究の目的

サイトカインの一部は、肥満や精神的ストレス・抑うつ状態に共通して上昇することが示されている。また、われわれのパイロットスタディでは、一部の脂質関連物質が抑うつ状態と相関することも示唆されている。インスリン、過酸化脂質、IGBP-1濃度、PAI-1濃度、PAI-2濃度、抗酸化物質、炎症性サイトカイン、各種脂肪酸など抑うつ状態と生活習慣病に関連すると予測されるマーカーを一般集団で検索する。

3. 研究の方法

男性116名(年齢:平均37.1 ± SD 4.9)および女性166名(年齢:平均45.7 ± SD 13.0)を対象とし、横断的研究を行った。対象者の属性および心理的特性把握には自記式質問票(抑うつにはthe Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D)、自覚的ストレスにはVisual Analogue Scale (VAS))を用い、採決前日に記入された。また、健康診断日に追加採血をし、インスリン濃度、総コレステロール濃度、HDLコレステロール濃度、LDLコレステロール濃度、各脂肪酸分画濃度(パルミチン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、ベヘニン酸、リグノセリン酸、アラキジン酸、ラウリン酸、オレイン酸、パルミトレイン酸、ネルボン酸、エイコセン酸、エルシン酸、ミリストレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、ジホモ-γ-リノレン酸、γ-リノレン酸、エイコサジエン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、リノレン酸、ドコサペンタエン酸、5-8-11エイコサトリエン酸)、過酸化脂質濃度、サイトカイン濃度(IL-6, IL-10, TNF-α), insulin-like growth factor binding protein (IGBP)-1, Plasminogen activator inhibitor type (PAI) -1濃度, PAI-2濃度, Serotonin transporter gene-linked polymorphic

region (5-HTTLPR) 多型, intestinal (FABP2)多型, Fatty acid synthase (FASN) 多型を測定した。(ただし、男性または女性では、一部測定指標が異なる。)本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき、藤田保健衛生大学医学部倫理委員会等承認の後に、被験者に十分な説明をして承諾の得られた者に対して行われた。

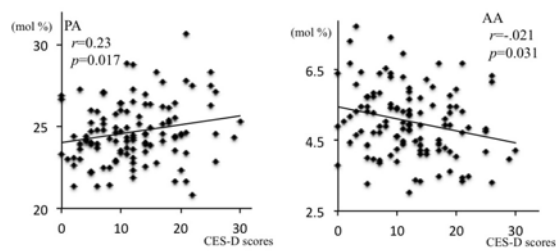
4. 研究成果

一般集団(休職せずに会社または医療施設に勤務している者)において、メタボリックシンドロームと関連が予測される血中物質を、被験者の精神的抑うつ度と比較した。

(1) 各種脂肪酸

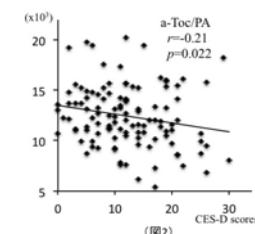
血中脂肪酸濃度は、最近2~3週間の摂取量を反映するとされている。

男性ではパルミチン酸(PA)(飽和脂肪酸)脂肪酸中比率が抑うつ度が正の相関を示し、アラキドン酸(AA)(ω6多価不飽和脂肪酸)脂肪酸中比率が抑うつ度と負の相関関係を



(図1)

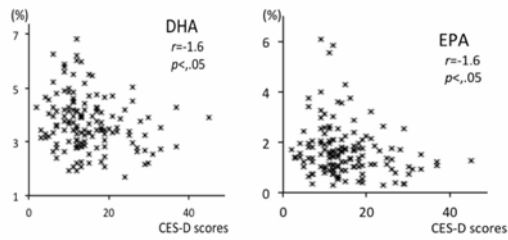
示した(図1)。また、血清α-トコフェロール濃度/パルミチン酸濃度比は、抑うつ度と負の関係を示した(図2)。飽和脂肪酸



(図2)

の中でもパルミチン酸が男性の抑うつ度と関連することが示され、α-トコフェロールはその防御因子となる可能性が示唆された。また、アラキドン酸はω6多価不飽和脂肪酸であるため、炎症・酸化を亢進し抑うつと正の相関を示すとの仮説と逆の結果となったが、アラキドン酸は脳の重要な構成成分であり、カンナビノイド受容体を刺激するため、抑うつと負の関連性を示したのかもしれない。特に、男性における知見は新しいもので、意義ある結果で、今後詳細を調査する必要がある。

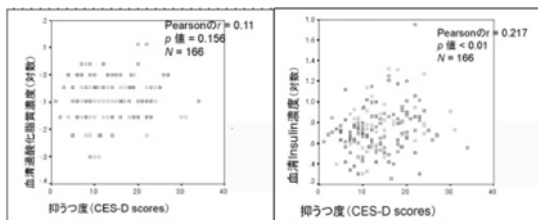
一方、女性においては、先行研究と同様に、抑うつ程度はDHA(ドコサヘキサエン酸)およびEPA(エイコサペンタエン酸)(いずれもω3多価不飽和脂肪酸)と負の相関関係を示した(図3)。ω3多価不飽和脂肪酸は、抗炎症作用・抗酸化作用があるため、それがこの結果に影響している可能性がある。



(図3)

なお、いずれの相関関係も、年齢・BMI・喫煙習慣・飲酒習慣・間食習慣で補正した。(2) 脂肪酸以外のメタボリックシンドローム関連指標

女性集団においては、抑うつ程度と血清過酸化脂質濃度およびインスリン濃度の間に有意な正の相関関係が認められた(図4)。過酸化脂質濃度との関係は、われわれのかつての研究の再現となった。しかしながら、交絡因子も考えられるため、さらなる解析が必要である。



(図4)

一方、男性では同様の関係は認められなかった。

(3) 遺伝子多型

ストレスが負荷された場合、5-HTTLPRでは、S型の者はL型よりもうつ状態になりやすいとされている。それと同様に、CES-D scoresを従属変数に、主観的ストレスとFASN(Val/ValとIle/Ile+Val/Ileで2分)および交絡因子を独立変数にした線形モデル(TableのModel1~3)では、Ile型は5-HTTLPRのS型と同じくらいストレスに対して抑うつになることが示された(表1)。これは、メタボリックシンドロームにおける飽和

Table. Multivariate linear regression analyses showing the association of depressive symptoms with subjective stress and genotype (n = 174).

Gene polymorphism	5-HTTLPR (S/S : L/S + L/L)	FASN (Val/Val : Ile/Ile + Val/Ile)	F-value and adjusted Δ^2 value of each regression model
	Standardised β	Standardised β	
Model 1	0.15 *		F = 8.2 (8, 169) $\Delta^2 = 0.25$
Model 2		0.16 *	F = 8.4 (8, 167) $\Delta^2 = 0.25$
Model 3 (Model 1 + Model 2)	0.15 *	0.15 *	F = 8.0 (9, 165) $\Delta^2 = 0.27$

Each model was adjusted by gender, age, BMI, leisure time physical activities, smoking habit and alcohol consumption.
* p < 0.05. All models of overall genotypes are significant (p < 0.0005).

(表1)

脂肪酸の炎症作用が、抑うつと関係するかもしれないことを示唆している。ただし、ValおよびIleの機能については不明であるため、今後の知見が期待される。また、Ile/Ileを保持している者の人数が少ないため、サンプル数を増やした上での再現性の確認も望ま

れる。

(4) 炎症・酸化指標

慢性炎症(Low-grade systemic inflammation)および酸化に関する指標は、単変量の解析では、抑うつ状態と関連傾向のある指標はいくつか認められたが、有意に関連性を示したものはなかった。しかしながら、今後の多変量解析によって、何らかの関係が発見される可能性が残っている。

(5) まとめ

いずれの血清物質においても、抑うつ度との関係に男女差がみとめられたが、その相違の原因は不明であるため、今後課題が残る。

男性におけるパルミチン酸・ α -トコフェロールと抑うつ度との関係、女性における過酸化脂質と抑うつ度との関係は、いずれも末梢の炎症または酸化が中枢に影響している可能性を示唆している。BBB(血液・脳関門)を直接介してまたは舌咽神経(副交感神経)を介して間接的に、末血の炎症情報が中枢に伝達されるという仮説があるため、更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

- ① Tsuboi H, Sakakibara H(他7名1番目). Val1483Ile polymorphism in the fatty acid synthase gene was associated with depressive symptoms under the influence of psychological stress. Journal of Affective Disorders 2011; 134(1-3): 448-452. 査読あり
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.010
- ② Matsunaga M, Tsuboi H, Kaneko H(他11名5番目) Psychological and physiological responses to odor-evoked autobiographic memory. Activa Nervosa Superior Rediviva. 2011; 53(3): 127-132. 査読あり
DOI:なし
- ③ Matsunaga M, Tsuboi H, Kaneko H(他9名4番目) Association between perceived happiness levels and peripheral circulating pro-inflammatory cytokine levels in middle-aged adults in Japan. Neuroendocrinology Letters. 2011; 32(4): 458-463. 査読あり
DOI: 10.1016/j.neures.2011.07.1690
- ④ 坪井宏仁(他4名1番目) 冠動脈疾患と社会経済的要因 -メカニズムと予防の視点から-. 行動医学研究. 2011; 17(1): 1-7. 査読あり
DOI:なし
- ⑤ Matsunaga M, Tsuboi H(他7名4番目) Profiling of serum proteins influenced by warm partner contact in

healthy couples. Neuroendocrinology Letters. 2009; 30(2): 227-236. 査読あり
DOI: 10.1016/j.neures.2009.09.1004.

〔学会発表〕(計 28 件)

- ① 坪井宏仁、渡邊美寿津、小林章雄. 男性における抑うつと血中脂肪酸濃度の関係とその予防因子 -酸化・抗酸化の視点から-. 第 27 回日本ストレス学会学術総会, 2011.11.18, 東京国際交流館 (東京都)
- ② Tsuboi H, Sakakibara H, Kaneko H, Matsunaga M (他 8 名 1 番目). Polymorphisms in fatty acid metabolism-related genes are associated with depressive symptoms. 11th International Congress of Behavioral Medicine, 2010.8.7, Grand Hyatt Washington (USA)
- ③ 坪井宏仁. 抑うつと酸化・炎症 -予防と介入のためのヒント-. 日本心理学会第 74 回大会, 2010.9.20, 大阪大学 (大阪府)
- ④ 坪井宏仁、松永昌宏、金子宏 (他 5 名 1 番目). 脂肪酸と抑うつ症状に関する横断的研究. 第 51 回日本心身医学会学術総会, 2010.6.26, 仙台国際センター (宮城県)
- ⑤ 坪井宏仁、榊原啓之、松永昌宏、金子宏 (他 8 名 1 番目) 一般集団における抑うつ症状と脂肪酸代謝の関連性について. 第 7 回日本うつ病学会, 2010.6.11, 石川県立音楽堂 (石川県)
- ⑥ 坪井宏仁、金子宏、松永昌宏 (他 6 名 1 番目) 男性における抑うつ度と各種脂肪酸血中濃度との関連性について, 第 64 回日本心身医学会中部地方会, 2010.5.15, 名古屋大学医学部鶴友会館 (愛知県)
- ⑦ Tsuboi H, Sakakibara H, Matsunaga M, Kaneko H (他 12 名 1 番目) Some gene polymorphisms associated with lifestyle-related diseases may affect depressive symptoms. 20th World Congress on Psychosomatic Medicine, 2009.9.24, Ingresso Centro Congressi (Italy)
- ⑧ 松永昌宏、坪井宏仁、金子宏 (他 8 名 3 番目). 主観的幸福感に関連する血清タンパク質同定の試み. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9.17, 名古屋国際会議場 (愛知県)
- ⑨ 加藤綾子、坪井宏仁 (他 5 名 4 番目). 抑うつ状態を判定するためのバイオマーカーの探索. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009.12.10, パシフィコ横浜 (神

奈川県)

- ⑩ 坪井宏仁、松永昌宏、金子宏、(他 7 名 1 番目). 一般集団における起床後の HPA 軸の変化・酸化・口腔内免疫と抑うつとの関連性. 第 50 回日本心身医学会学術総会, 2009.6.6, 東京国際フォーラム (東京都)
- ⑪ 坪井宏仁、松永昌宏、金子宏 (他 13 名 1 番目). 日常のストレス下での抑うつ感および満足感の 5-HTT 遺伝子多型による違い. 第 62 回日本心身医学会中部地方会, 2009.4.18, 名古屋市立大学 (愛知県)

〔図書〕(計 2 件)

- ① 坪井宏仁. うつ (免疫学的側面). 丸善. ストレス百科事典. 2009 年, 155 頁~161 頁
- ② 坪井宏仁. 神経・免疫調節. 丸善. ストレス百科事典. 2009 年, 1414 頁~1422 頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪井 宏仁 (TSUBOI HIROHITO)
金沢大学・薬学系・准教授
研究者番号: 20319338

(2) 研究分担者

榊原 啓之 (SAKAKIBARA HIROYUKI)
静岡県立大学・環境科学研究所・助教
研究者番号: 20403701

松永 昌宏 (MATSUNAGA MASAHIRO)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・
特任助教
研究者番号: 00533960

金子 宏 (KANEKO HIROSHO)

藤田保健衛生大学・医学部
教授
研究者番号: 60214467
(H21-H23.6)

(3) 連携研究者

該当なし