

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域 麻酔疼痛制御医学教育研究分野 氏名 竹川 大貴
<p>(論文題目)</p> <p>Higher plasma leptin and lower C-peptide levels are associated with depression: A cross-sectional study</p> <p>(高い血漿レプチン濃度と低いC-ペプチド濃度はうつ状態と関連している：横断研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景：うつ病は世界中で高い罹患率を示しており、深刻な公衆衛生上の問題となっている疾患である。うつ病による自殺はさることながら、うつ病自体が糖尿病や心血管疾患、癌による死亡率を上昇させるという報告もあり、早期の発見及び治療が必要とされる。近年、うつ病の病態に脳内炎症や代謝障害が関与している可能性が高いが未だ明らかとなっていない。これらの関連が確立されれば、治療の一助となる可能性がある。本研究では、うつ病と炎症及び代謝マーカーの関連を検討することとした。</p> <p>方法：上記目的のため2014年の岩木健康増進プロジェクトデータの2次解析を行った。対象は本プロジェクトに参加した1167人で、その内欠損値のあった27人は除外した。うつ病の評価はCenter for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)を用いて行い、16点以上をうつ群(D群)、15点以下を非うつ群(ND群)とした。使用した血液検査の項目はインターロイキン(IL)-1β、IL-6、IL-10、腫瘍壊死因子-α、インターフェロン-γ、レプチン(LPT)、副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾール、トリグリセリド、空腹時血糖、ヘモグロビン(Hb)A1c、C-ペプチドで(C-P)ある。既往歴や内服薬、血圧、体重、身長、腹囲等のデータも使用した。解析方法は、D群とND群に分け、上記項目について連続変数に関してはStudent's t-testまたはMann-Whitney test、カテゴリー変数に関してはχ^2 testまたはFisher's exact testを用いて2群間の差異を統計学的に検討した。さらにロジスティック回帰分析を行い、性差、年齢、BMI、各種既往歴の有無を含めた考えられ得る交絡因子で補正した際のうつ病と炎症及び代謝マーカーの関連を検討した。P<0.05で有意差ありとした。</p> <p>結果：対象者は1140人、D群279人、ND群861人であった。単変量解析(D群 vs ND群)では、性差(男性数): 89(30.9%) vs 343(39.8%), p<0.01、年齢: 52[37-65] vs 58[44-66], p<0.01]、血圧:123 [113-137]/76[69-84] vs 130[117-145]/78[71-86], p<0.001、IL-6: 0.583[0.397-0.979] vs 0.646 [0.44-1.01], p<0.05、コルチゾール:18.6 [12.8- 25.3] vs 20.2[12.9-29.3], p<0.05、空腹時血糖: 78[72-86] vs 80[74-88], p<0.05、HbA1c: 5.6[5.4-5.8] vs 5.7[5.5-5.9], p=0.015 で有意差を認めた。しかし、多変量解析では、年齢(オッズ比(OR[95%CI]): 0.985[0.972-0.997, p<0.05]、LPT(1.050[1.000-1.100], p<0.05)、C-P(0.466[0.275-0.789], p<0.01)のみがうつ病との関連を認めた。</p> <p>考察：本研究で、若年がうつと関連を認めたが、2014年厚生労働省の統計でも40歳代で最も有病率が高いと報告されており、本研究結果と合致している。近年のメタ解析で炎症性マーカーとうつ病の関連が報告され、慢性脳内炎症がうつ病発症メカニズムに関与するという仮説がある。炎症性サイトカインは、うつ病の発症に関与するモノアミン代謝、神経内分泌機能、シナプス可塑性、気分調節に関連する神経回路に影響を与える。一方で、炎症マーカーとうつ病との相関はないとする報告もある。本研究では、単変量解析でIL-6が有意な相関を示したものの、多変量解析では炎症マーカーとうつ病の関連</p>	

は認めなかった。血漿中の炎症性マーカー上昇は末梢性炎症を強く反映するが脳内炎症は反映しづらいと考えられる。LPTは食欲や糖代謝をコントロールしているホルモンであり、LPT欠乏や抵抗性は肥満や糖尿病を引き起こす。動物実験では、血漿LPT濃度の低いマウスはうつ病様の行動を示し、LPT投与によりうつ病様の行動が改善されたことが報告されている。同様に、血漿LPT濃度の低下とうつ病の関連を示唆する報告も散見される。しかしながら、本研究のようにLPT濃度の上昇がうつ病と関連するという論文もある。本研究ではD群のCES-D中央値が19と軽度うつ患者が多かったが、これは軽～中等度うつ状態でLPT濃度は上昇するとしたメタ解析の報告に合致する。C-Pはインスリン分泌能の指標となるが、本研究では低血漿C-P濃度がうつ病に関連することを多変量解析で示した。慢性的な糖代謝異常がうつ病に関連することも報告されており、これらに対する予防及び治療が、うつ病予防や治療の一助となりうる。

結語：患者特性などの交絡因子で補正した多変量解析の結果、若年、高LPT濃度及び低C-P濃度がうつ病に関連していることが示された。

※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。