

第66回日本心身医学会 総会ならびに学術講演会 COI 開示

筆頭発表者名： 坪井 宏仁

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|---------------|----|
| ① 役員・顧問： | なし |
| ② 株保有・利益： | なし |
| ③ 特許使用料： | なし |
| ④ 講演料： | なし |
| ⑤ 原稿料： | なし |
| ⑥ 受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦ 奨学寄付金： | なし |
| ⑧ 寄附講座所属： | なし |
| ⑨ 贈答品などの報酬： | なし |



Serum TNF α and IL-17A levels may predict increased depressive symptoms findings from the Shika Study cohort project in Japan

Hirohito Tsuboi^{1,2,3*}

• Email : tohtori17@gmail.com (於を@に変更)

Hiroyuki Sakakibara⁴

Yuuki Minamida-Urata²

Hiromasa Tsujiguchi³

Akinori Hara³

Keita Suzuki³

Sakae Miyagi⁶

Masaharu Nakamura³

Chie Takazawa³

Takayuki Kannon⁷

Jiaye Zhao³

Yukari Shimizu⁸

Aki Shibata³

Aya Ogawa³

Fumihiko Suzuki⁹

Yasuhiro Kambayashi¹⁰

Tadashi Konoshita¹¹

Atsushi Tajima⁵

Hiroyuki Nakamura³

Affiliations

- 1) Graduate School of Human Sciences, University of Shiga Prefecture
- 2) Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University
- 3) Department of Hygiene and Public Health, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University
- 4) Graduate School of Agricultural Science, Kobe University
- 5) Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University
- 6) Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University
- 7) Department of Biomedical Data Science, School of Medicine, Fujita Health University
- 8) Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Komatsu University
- 9) Department of Geriatric Dentistry, Ohu University School of Dentistry
- 10) Department of Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science
- 11) Division of Diabetes Endocrinology and Metabolism, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University

背景

うつ病予防

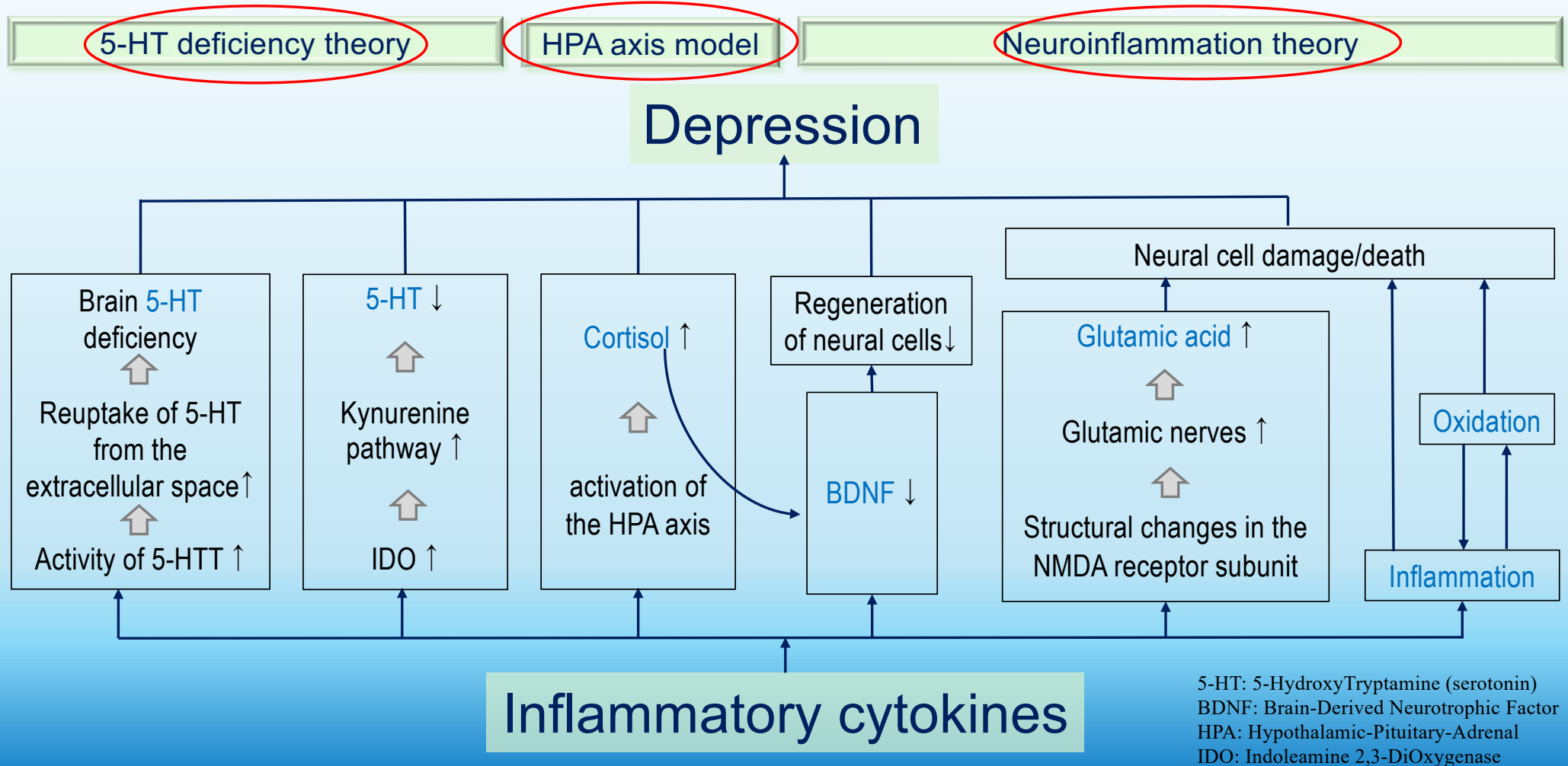
うつ病と日常での一般的抑うつ状態は、区別すべき
しかしながら、両者はしばしば関連している

実際に、うつ病の予防は、うつ病の発症を低減させている (Ebert & Cuijpers, 2018)

うつ病等の発症・再発に関する仮説

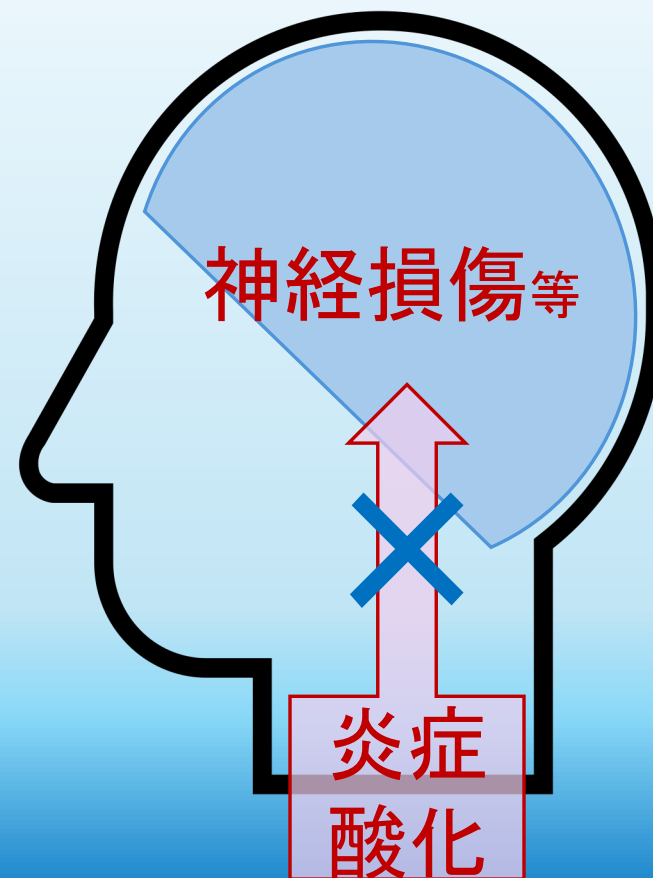
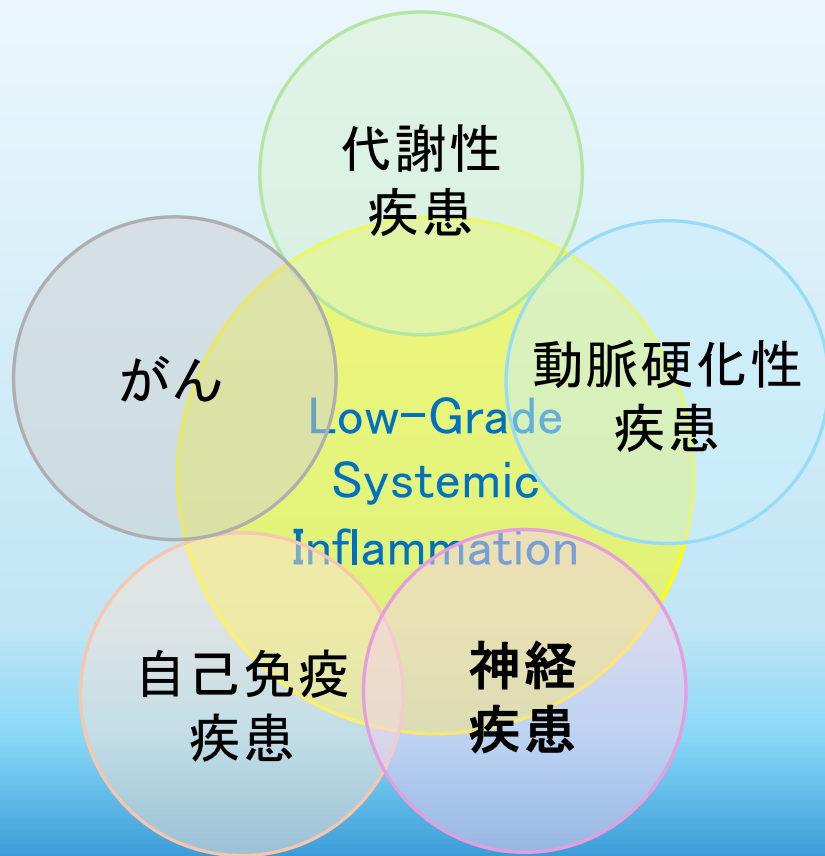
- モノアミン (serotonin, noradrenaline, dopamine) 仮説
 - 視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 仮説
 - 脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 仮説
 - グルタミン酸 (glutamate, Glu) 仮説
 - キヌレニン仮説
 - 神経炎症仮説 (Mongan et al., 2023; Sun et al., 2022)
- など

Possible Pathways for Onset of Depressive Disorders



慢性炎症 = 全身性微弱炎症

軽微な全身性炎症 **low-grade systemic inflammation** が主たる状態で、長期間に渡り体内でくすぶり続ける。



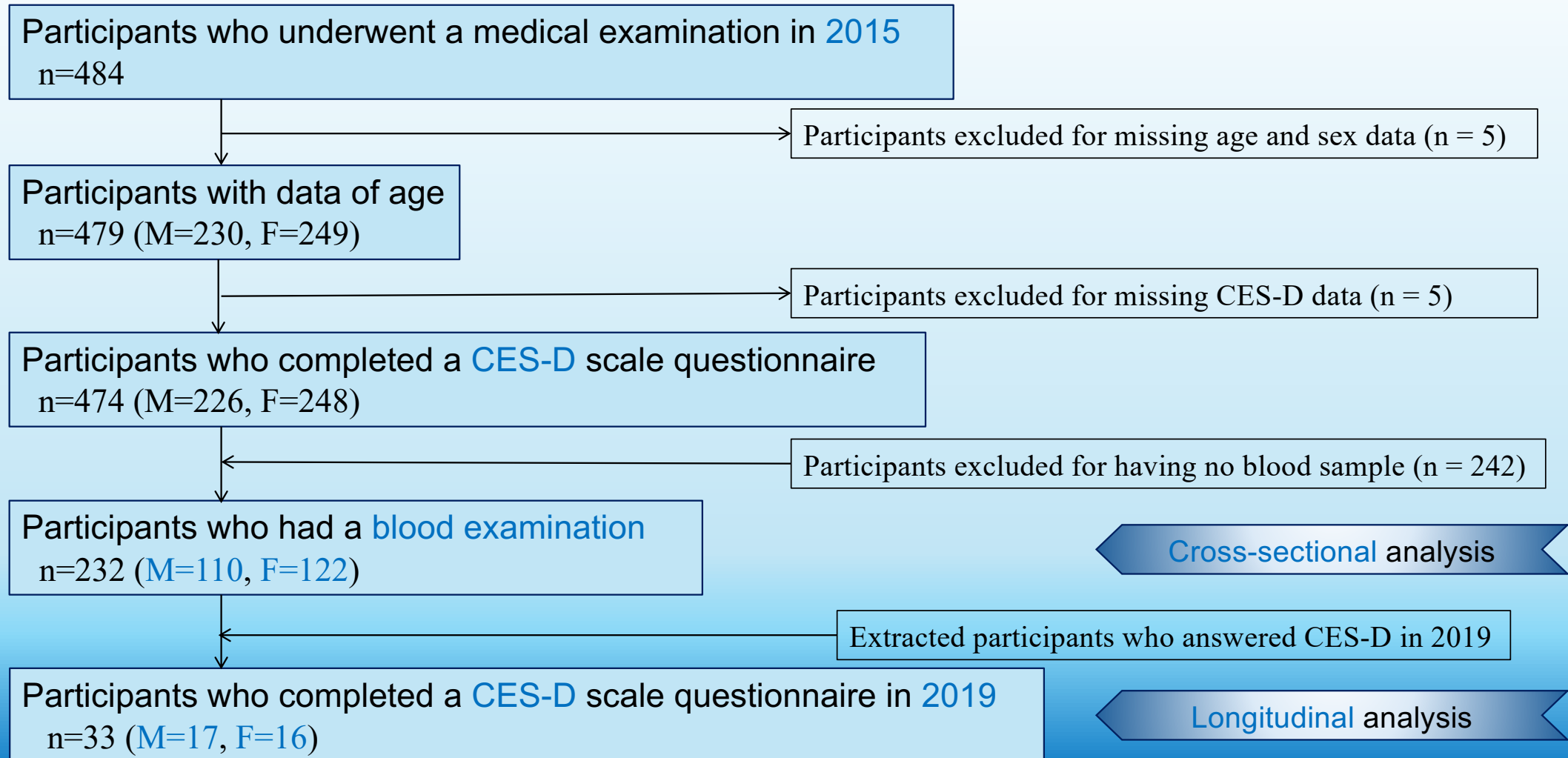
目的

一般集団(地域住民)において、
末血の炎症性物質が、抑うつ度を高めるか、検証する

方法

対象	志賀町(石川県)研究コホート参加者
血液	2015年 232名(男性110名 女性122名)
抑うつ度	The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) 2015年 232名(男性110名 女性122名) 2019年 33名(男性17名 女性16名)
測定	TNF α , IL-6, IL-10, IL-12 and IL-17A Multiplex immunoassay system (Luminex [®] 200), etc.
統計	Linear models (IBM SPSS ver. 29) Significance: set as $p < .05$

過程



結 果

	男性				女性				性差	
	<i>N</i>	Mean	S.D.	Range	<i>N</i>	Mean	S.D.	Range	<i>t</i> value	<i>p</i> value
年齡(歲)	111	60.0	11.75	40 – 87	122	59.8	12.50	40 – 84	0.11	0.92
BMI (kg/m ²)	111	24.4	3.07	17.6 – 32.7	121	22.6	3.65	16.1 – 32.9	3.86	< 0.0005
CES-D得点(2015)	111	10.2	7.46	0 – 36	122	10.6	8.22	0 – 44	0.93	0.36
CES-D得点(2019)	17	11.4	8.94	0 – 33	16	8.8	7.28	0 – 25	0.35	0.73
TNF α (pg/mL)	110	5.82	2.19	1.75 – 14.8	122	6.19	2.298	1.46 – 16.3	1.25	0.21
IL-6 (pg/mL)	110	3.43	3.041	0.00 – 24.2	121	3.30	3.194	0.00 – 32.9	0.31	0.76
IL-10 (pg/mL)	110	13.8	19.50	0.00 – 152.2	122	14.7	12.49	0.00 – 72.5	0.44	0.66
IL-12 (pg/mL)	110	3.51	2.276	0.20 – 10.2	121	3.92	2.280	0.00 – 13.1	1.38	0.17
IL-17A (pg/mL)	110	5.33	4.032	0.00 – 20.4	122	7.34	6.864	0.00 – 35.8	2.75	0.01

BMI: body mass index

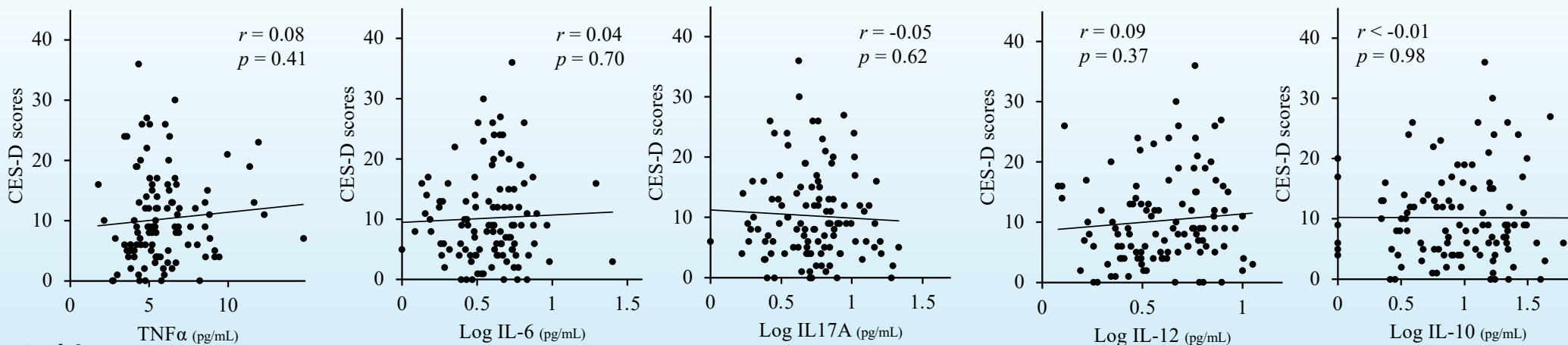
CES-D: the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale

IL: interleukin

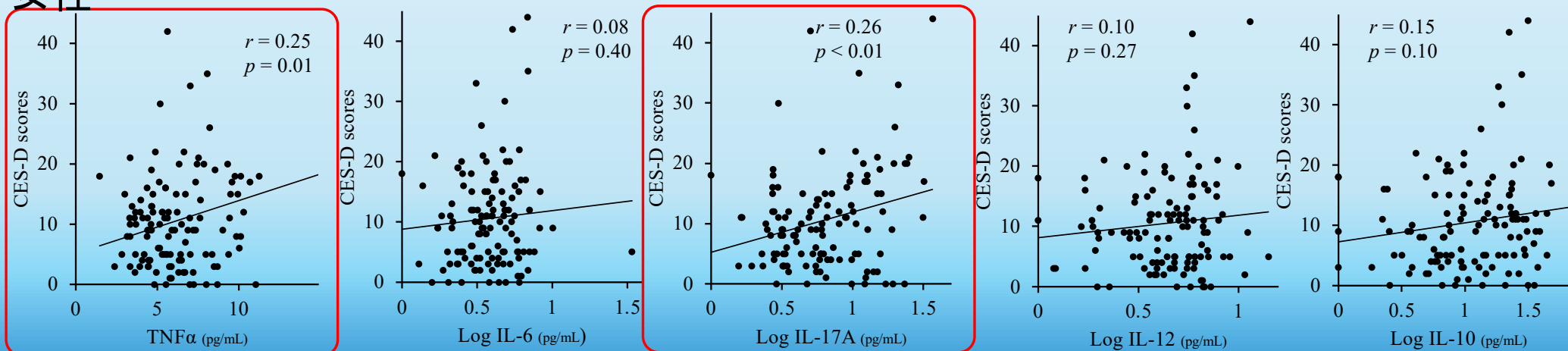
TNF: tumor necrosis factor

結果(横断データ)

男性



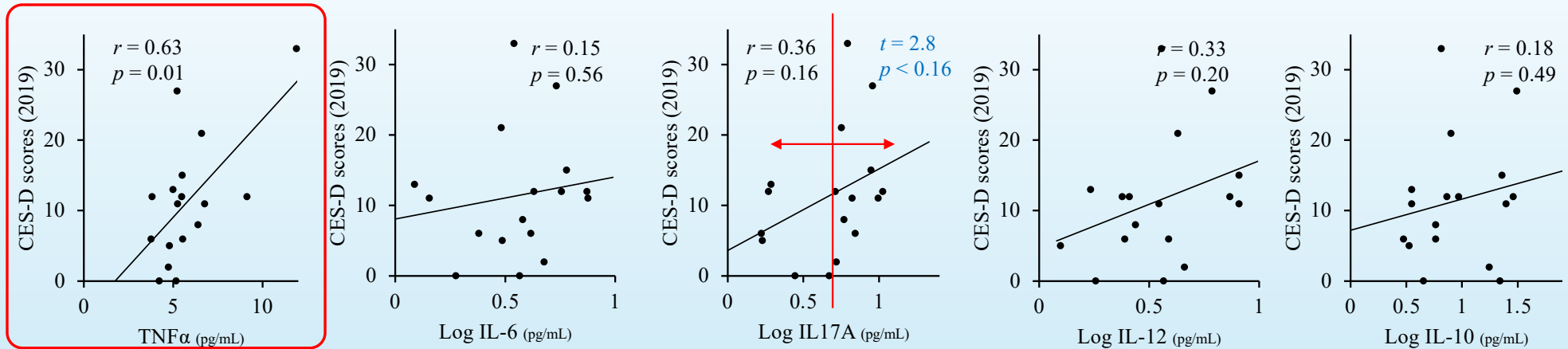
女性



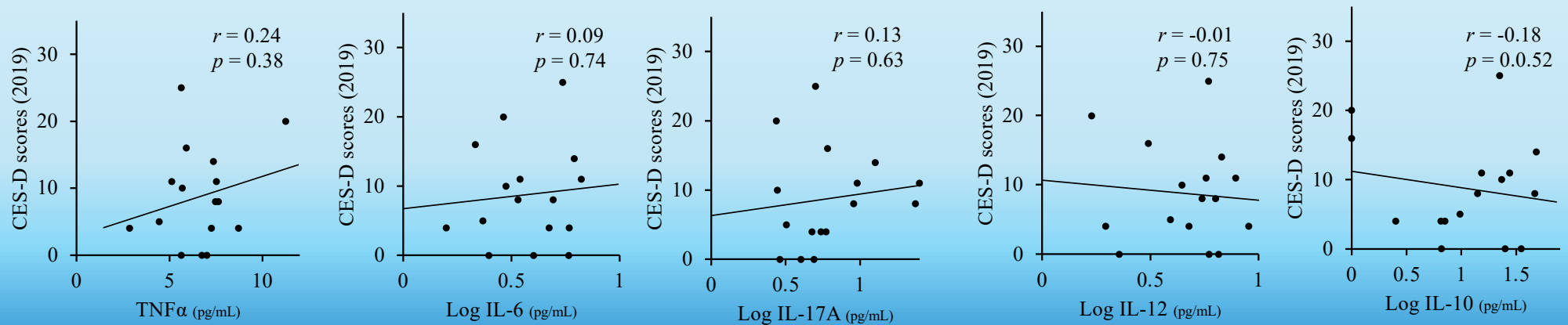
Controlling for age, BMI, smoking and alcohol consumption.

結果(縦断データ 2015–2019)

男性



女性



Controlling for age, BMI, smoking and alcohol consumption.

考 察

サマリー

- 横断的に、血中 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-17A と抑うつ度は、女性において有意に正の相関を示した。
- 縦断的に、血中 $\text{TNF}\alpha$ と IL-17A 濃度の高かった男性は、4年後の抑うつ度が高かった。
(課題: 男女の違い、2019年度の人少ない数)

類似の報告

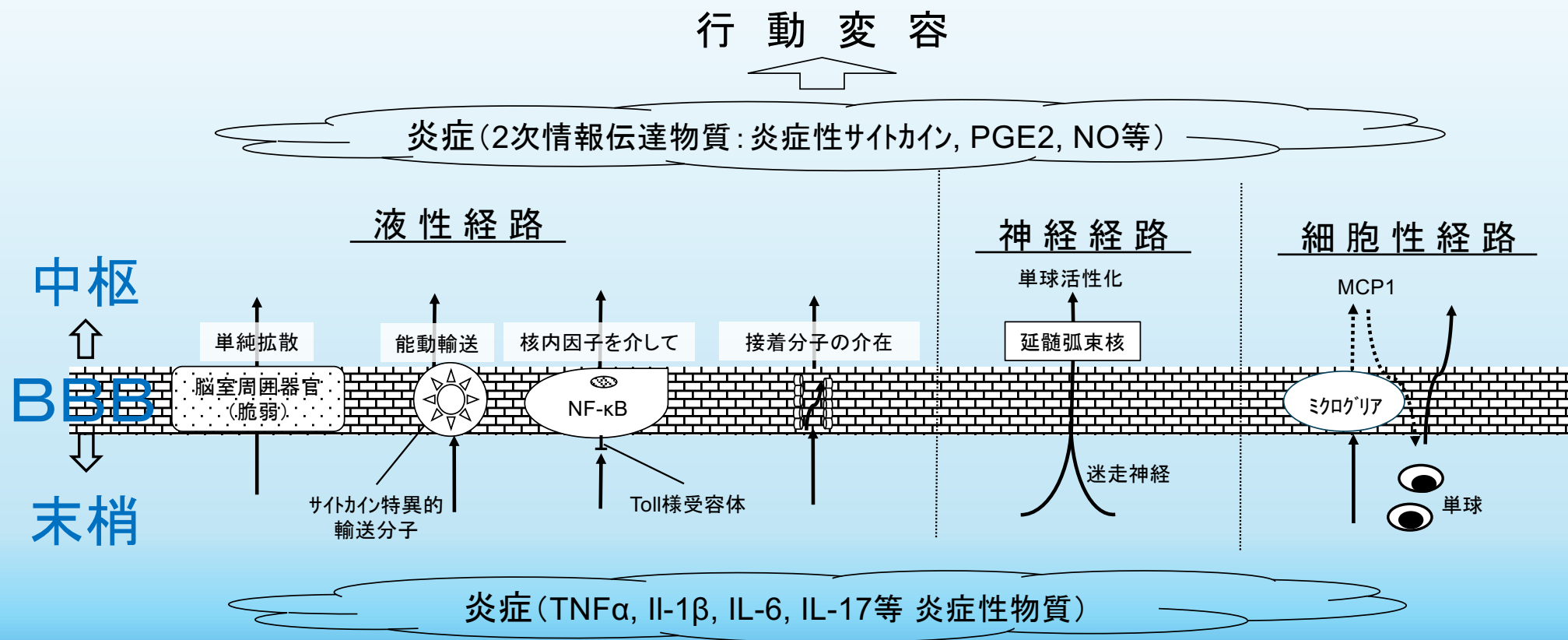
IL-17

- BBBやその受容体機能を弱体化し、脳にアクセスする (Klebir, 2007)
- 抗うつ薬治療に反応したうつ病患者では、血漿IL-17が減少した (Syed, 2018)
- うつ病患者の初回エピソードでは、血清 IL-17が低かった (Mao, 2022)
- うつ病患者では、対照群に比べて血清IL-17 濃度が高かった (Davami, 2016)

TNF α

- $\text{TNF}\alpha$ は、炎症反応中にHPA系を活性化すると示唆 (Dunn, 2000)
- $\text{TNF}\alpha$ とHPA系は、炎症性疾患を併存しないうつ病患者において相互に影響を及ぼし合っている (Himmerich, 2006)
- $\text{TNF}\alpha$ は、5-HTトランスポーター機能の有意な低下を引き起こした (Foley, 2007)

末梢の炎症が中枢に伝達される想定経路



PGE: prostaglandin
NO: nitric oxide
BBB: blood-brain barrier (血液脳関門)
MCP: monocyte chemoattractant protein

臨床および日常生活への応用(可能性)

炎症を押さえることにターゲット

抗炎症薬: NSAIDs (celecoxib, rofecoxib等) (Feldes et al., 2017)

抗体医薬(モノクローナル抗体: Infliximab=抗TNF α , Roflumab=抗IL-17受容体, Tocilizumab=抗IL-6受容体, 他) (Rizk et al., 2024)

- ・炎症性疾患併存の報告多いこともあり効果は曖昧か
- ・うつ↓、うつ↑と、相反したした報告あり

Celecoxib > Minocycline > ω -3脂肪酸 (Simon et al., 2023)

(ミサイクリンはシクロオキシゲナーゼや IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN- γ 等のサイトカインなどが関与する炎症反応を抑制する (Ledeboe et al., 2005))

ω 3長鎖多価不飽和脂肪酸: 医薬品(DHA・EPA製剤, EPA製剤)、サプリメント、食事

Probiotics: サプリメント、食事、便微生物移植

食事: 抗炎症作用のあるもの

適切な運動: 日常生活、運動処方

ストレスマネジメント: 精神的ストレスによって生じる微弱な炎症を抑制?

瞑想: 抗炎症作用?

いずれも、エビデンスの蓄積が必要