

(続紙 1)

京都大学	博士 (人間・環境学)	氏名	辻田 那月
論文題目	The characteristics of young adults with subclinical depression and the beneficial effect of tryptophan, vitamin B ₆ , and nicotinamide-containing supplement loading between meals on their depressive mood (抑うつ傾向の若年成人の特徴とトリプトファン・ビタミンB ₆ ・ニコチンアミド含有サプリメントの食間摂取による抑うつ気分の改善効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>うつ病は世界的な健康課題となっており、若年成人は中高齢者とともにうつ病の有病率が高い年齢層として知られている。先行研究では抑うつ症状に関連する要因として自律神経、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆などが報告されている。トリプトファンはセロトニンの前駆体であり、セロトニン合成の補酵素として作用するビタミンB₆や、末梢組織でのトリプトファン消費を抑制するニコチンアミドと共に摂取すること、また血液脳関門における他の中性アミノ酸との競合を避けて食間に摂取することにより、気分改善効果が期待できる。本論文は抑うつ傾向の若年成人を対象として、その特徴を明らかにするとともに、トリプトファン・ビタミンB₆・ニコチンアミド含有サプリメント(以下、トリプトファン含有サプリメント)の食間摂取による抑うつ気分の改善効果を検証したものである。</p> <p>第1章では、若年成人における抑うつ症状予防の重要性、抑うつ症状と自律神経、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆との関連性や、トリプトファン摂取による気分改善効果について概説した上で、抑うつ傾向の若年成人に着目した本研究の意義と目的を記述した。</p> <p>第2章では、抑うつ症状と自律神経、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆に関する主要な先行研究を総括するとともに、抑うつ症状の評価方法について記述した。</p> <p>第3章では、抑うつ傾向の若年成人の特徴解明に関して行った研究について記述した。本研究では、35名の抑うつ傾向のある若年成人と、35名の性別と年齢を一致させた抑うつ傾向のない若年成人を研究対象者とした。抑うつ傾向の判定はうつ病自己評価尺度(CES-D)スコアが16点以上の場合とした。3軸加速度計を休日1日と平日2日の計3日間装着させることにより歩数や中強度以上の身体活動時間および活動量を計測し、オリジナルの質問紙を用いて運動習慣とトリプトファンおよびビタミンB₆を含む食品の摂取頻度を調査した。エネルギー摂取量は食物摂取頻度調査票を用いて評価した。また血漿トリプトファンおよびビタミンB₆濃度の評価のために前日22時以降絶食とし、午前の空腹時に採血を行った。さらに5分間の心電図を記録し、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を評価した。その結果、抑うつ傾向のある若年成人は抑うつ傾向のない若年成人と比べて、①運動頻度に差は認められないが、歩数が有意に少なく、中強度以上の身体活動時間と活動量が少ない傾向があること、②エネルギー摂取量に差は認められないが、トリプトファンやビタミンB₆を含む食品の摂取頻度が高いこと、③血漿トリプトファン濃度は同程度であり、血漿ビタミンB₆濃度は高いこと、④自律神経活動に差は認められないこと、が明らかとなった。またCES-Dスコアは歩数や中強度以上の身体</p>			

活動時間および活動量と負の相関を示し、血漿ビタミンB₆濃度とは正の相関を示した。以上より、抑うつ傾向のある若年成人では、抑うつ傾向のない若年成人と比べて身体活動の低下が認められる一方で、トリプトファンおよびビタミンB₆の摂取不足や自律神経の機能障害は認められないことが示された。

第4章では、抑うつ傾向の若年成人におけるトリプトファン含有サプリメントの食間摂取による抑うつ気分の改善効果に関する研究について記述した。本研究では、抑うつ傾向のある若年成人30名をランダムに2群に分け、1日分（2カプセル）あたりトリプトファン 200mg・ビタミンB₆ 8mg・ニコチンアミド 8mgを含むトリプトファン含有サプリメントまたは乳糖 270mgを含むプラセボサプリメントを、朝食と昼食との間、昼食と夕食との間に各1カプセルずつ7日間連続で摂取させた。抑うつ傾向の判定はCES-Dスコアが16点以上の場合とし、介入前後に抑うつや疲労、混乱などの気分については感情プロフィール検査（POMS）を、抑うつ症状についてはCES-Dを用いてそれぞれ評価した。血漿トリプトファン濃度の評価のために前日22時以降絶食とし、午前の空腹時に採血を行い、自律神経活動の評価のために5分間の心電図を記録した。解析は、トリプトファン含有サプリメント摂取群とプラセボサプリメント摂取群をCES-Dスコアによってさらに2つのサブグループ、すなわち軽度～中等度抑うつ群（16～25点）と高度抑うつ群（26点以上）とに群分けして行った。その結果、POMSのdepressionスコアで評価される抑うつ気分は、軽度～中等度抑うつ群ではどちらのサプリメント摂取後にも有意な変化を示さなかったが、高度抑うつ群では、トリプトファン含有サプリメント摂取後のみに有意な改善を示した。その他のPOMSの項目には有意な変化は認められなかった。CES-Dスコアは、高度抑うつ群においてどちらのサプリメント摂取後にも有意な低下を示したが、両サプリメント群間に有意差は認められなかった。血漿トリプトファン濃度と自律神経活動は、サブグループ間に有意差は認められず、またどちらのサプリメント摂取後にも有意な変化は認められなかった。以上より、血中濃度上昇をもたらさない少量のトリプトファンにビタミンB₆およびニコチンアミドを加えたサプリメントを食間摂取することで、とりわけ抑うつ傾向が高い若年成人において、抑うつ気分が改善する可能性が示された。

第5章では、本研究結果を要約し、抑うつ傾向を示す若年成人の重要な特徴として身体活動の低下があること、また高い抑うつ傾向を示す若年成人においてトリプトファン含有サプリメントの食間摂取が抑うつ気分の改善に有用であることを提唱した。さらに今後の展望として、座位時間など運動していない時間を調査に含めることや、管理栄養士による詳細な食事調査、トリプトファン含有サプリメント摂取後急性期における血漿トリプトファン濃度や抑うつ気分の変化の検討、サプリメント中の成分の個別投与実験などによって、研究がさらに発展する可能性を記述した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

若年成人は中高齢者とともにうつ病の有病率が高い年齢層であり、この世代のうつ病の特徴や病態、発症予防や進展防止についての十分な解明が俟たれている。うつ病の危険因子には、家族歴や生育環境、性格、ライフイベント、対人関係、社会的孤立、薬物乱用、アルコール多飲などが知られている。一方、近年の研究で、うつ病の発症に、自律神経活動の異常、身体活動の低下、トリプトファンやビタミンB₆などの栄養素の摂取不足が関係している可能性が示唆されるようになった。とりわけトリプトファンはうつ病の病態と関連が深い神経伝達物質であるセロトニンの前駆体であり、ビタミンB₆やニコチンアミドと共に摂取することによって、効率的に気分改善効果が得られる可能性が報告されている。

本論文は、うつ病の診断歴がなく、かつ抑うつ傾向のある若年成人、すなわちうつ病発症のハイリスク者と考えられる若年成人を対象として、抑うつ症状と自律神経活動、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆の摂取状況との関連を明らかにするとともに、トリプトファン・ビタミンB₆・ニコチンアミド含有サプリメント（以下、トリプトファン含有サプリメント）の食間摂取による抑うつ気分の改善効果を検証したものである。

申請者は第2章において、抑うつ症状と自律神経活動、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆に関連する多数の先行研究を紹介し、あわせてうつ病自己評価尺度（CES-D）などの抑うつ症状の客観的評価法について説明した。本章は、内外の主要な研究を網羅しながら学術的現況を的確にまとめたものとなっており、総説として高く評価できるものである。

申請者は第3章において、抑うつ症状と自律神経活動、身体活動、トリプトファンおよびビタミンB₆の摂取状況との関連を横断的に調査した研究を記述した。本研究では、CES-Dを用いて判定した抑うつ傾向のある若年成人と、性別と年齢を一致させた抑うつ傾向のない若年成人を比較検討した。自律神経活動は、申請者が所属する研究室においてオリジナルに開発された心拍変動パワースペクトル解析法を用いて、交感・副交感神経活動を分離して定量化した。その結果、抑うつ傾向のある若年成人は抑うつ傾向のない若年成人と比べて、自律神経活動には差がない一方、歩数が有意に少なく、中強度以上の身体活動時間および活動量が少ない傾向にあること、また、トリプトファンおよびビタミンB₆を含む食品の摂取頻度が高く、血漿トリプトファン濃度は同程度であり、血漿ビタミンB₆濃度は高いことが示された。さらにCES-Dスコアは歩数や中強度以上の身体活動時間および活動量と負の相関があり、血漿ビタミンB₆濃度とは正の相関があることが示された。以上より、抑うつ傾向のある若年成人の特徴として、身体活動の低下を認める一方、自律神経の機能障害やトリプトファンおよびビタミンB₆の摂取不足は認めないことが示唆された。以上の成果は、Nutrients 2020年発行 第12巻 第3号 690に掲載された。

申請者は第4章において、トリプトファン含有サプリメントの食間摂取による抑うつ気分の改善効果を、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験として調査した研究

を記述した。本研究では、抑うつ傾向のある若年成人を2群に分け、トリプトファン 200mg・ビタミンB₆ 8mg・ニコチンアミド 8mgを含むトリプトファン含有サプリメントまたはプラセボサプリメントを1日2回に分けて食間に7日間連続で摂取させた。トリプトファンは摂取量が多くなると吐気や頭痛、眠気などの副作用が現れることが知られており、申請者はこれらの副作用が現れない摂取量に抑える一方、ビタミンB₆とニコチンアミドを添加することで効果の増強を図った。また摂取のタイミングを食間に限定し、トリプトファンが血液脳関門を通過する際に他の中性アミノ酸との競合が生じにくいよう配慮した。解析にあたり、トリプトファン摂取群とプラセボ摂取群をCES-Dスコアによって2つのサブグループ（軽度～中等度と高度の抑うつ症状）に分類したところ、感情プロフィール検査で評価される抑うつ気分は、抑うつ症状が軽度～中等度のサブグループではトリプトファン含有サプリメント摂取による変化を示さなかったが、抑うつ症状が高度のサブグループでは有意な改善を示した。血漿トリプトファン濃度は、トリプトファン摂取群においても有意な上昇を示さなかった。以上より、血中濃度の上昇をもたらさない少量のトリプトファン摂取であっても、ビタミンB₆とニコチンアミドを併用し、摂取のタイミングを食間とすることで、とりわけ抑うつ傾向が高い若年成人において抑うつ気分が改善することが示唆された。以上の成果はJournal of Nutritional Science and Vitaminology 2019年発行 第65巻 第6号 507頁-514頁に掲載された。

うつ病の既往歴や現病歴がなく、かつ抑うつ傾向を示す若年成人を対象とした背景因子やリスク要因に関する解析、および抑うつ気分の改善効果を検討した介入研究は、本邦のみならず世界的にも少ない。本研究はこのような若年成人が「運動不足」の状態にある可能性を示すとともに、トリプトファン含有サプリメント食間摂取の抑うつ気分改善における有用性を提示した希少価値の高い研究である。本論文で行われた2つの研究はいずれも比較的少人数を対象としたものであり、得られた知見の一般化が可能かは現時点では確かなものではない。しかし、本論文の成果は、抑うつ傾向の若年成人において、うつ病予防対策を検討する基礎となる学術的意義の高いものと考えられ、人間・環境学研究科 認知・行動科学講座 身体機能論分野の研究として高く評価できる。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年2月8日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降