

令和元年6月5日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09072

研究課題名（和文）動脈硬化進展における性差・社会心理学的機序の解明に関する前向きコホート研究

研究課題名（英文）The mechanism of sex differences in the association between psychosocial factors and atherosclerosis

研究代表者

野田 愛（池田愛）（Noda (Ikeda), Ai）

順天堂大学・医学部・特任准教授

研究者番号：10616121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究結果としては、横断研究のため結果の解釈に留意が必要であるが、社会経済状況（低学歴、非正規雇用）、婚姻状況（未婚）といった社会的要因と アミラーゼ高値との関連を認めた。アミラーゼは、動脈硬化とも関連を認めた。さらに、女性において、アミラーゼは、副交感神経活動低下、動脈硬化の重要な危険因子である血圧値、空腹時血糖値、インスリン抵抗性・感受性、に関連することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模研究の多くは、個人の精神的ストレスを自記式質問紙調査で把握しているのが現状であるが、本研究のように、ストレス関連マーカーである唾液中の アミラーゼを測定し、社会的要因がストレス反応を介して動脈硬化に及ぼす影響について、精度の高い詳細な検査情報を有するコホートを用いて、生物学的な側面から検討した研究は国内外いずれにも見られない。

研究成果の概要（英文）：Although this study was the cross-sectional design, which limited our ability to draw causal inferences, we found the associations between α -amylase and social factors such as socioeconomic and marital conditions (low educational background, irregular employment, unmarried). We also found that α -amylase was associated with the prevalence of atherosclerosis. Furthermore, in women, α -amylase was related to decreased in parasympathetic nervous activity, and increased the levels of blood pressure, fasting plasma glucose, and insulin resistance and sensitivity, which has been identified as important risk factors of atherosclerosis.

研究分野：公衆衛生 社会疫学

キーワード：アミラーゼ 動脈硬化 横断研究 社会心理要因

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

平成 26 年 6 月 24 日に閣議決定された「日本再興戦略」改訂 2014」では、「担い手を生み出す～女性の活躍促進と働き方改革」が柱の一つとして掲げられており、女性の社会参加を促進させる政策が喫緊の課題となっている。平成 26 年 4 月 1 日には、与党が「女性の健康の包括的支援の実現に向けて〈3つの提言〉」を公表するなど、女性の健康の支援を進めることが、女性の社会参加を進める上での、大きな政策課題として認識されてきている。このような背景として、性別役割分業規範（男が外で働き、女は家庭）の強い我が国では、専業主婦以外の女性の多くが、仕事と家事・育児・介護などの家庭生活との両立というワーク・ライフ・バランスを保つことが求められており、多くの役割を果たすことに伴うストレス反応を介した健康課題、特に循環器系疾患への影響が大きいことが考えられる。

女性の社会的要因がどのように相互に作用しながら、動脈硬化の進展やその危険因子である血圧や糖尿病などに影響しているのか、また、これらの影響に関する性差を把握することは、女性の健康の包括的支援を目指す上で重要と考えられる。申請者は、これまでに社会的サポートや社会的ネットワークが精神的ストレスを緩和することにより、循環器疾患発症リスクを低下させることを示し、その効果は社会のあらゆる集団に対して一様に働くわけではないことを示した(Ikeda A, Kawachi I. Handbook of Behavioral Medicine 2009)。さらに、年離れた親、子供の介護という社会的役割がある女性では、社会的ネットワークが多いことが、むしろストレスを増加させ、循環器疾患などの健康影響につながるという社会心理学的メカニズムを世界に先駆けて明らかにした(Ikeda A et al. Heart 2009)。以上のように、申請者らは女性特有の社会心理学的な健康影響の特徴について研究を進めてきた。

また、脳卒中を含む動脈硬化性疾患は中年層において急激に増加することが知られている。米国の研究では、中年層の女性において脳卒中の有病率が「35-44歳」から「45-54歳」への年齢層の移行において最も急激に上昇し、その有病率が倍増する。そのメカニズムとして、閉経にともなう高血圧や脂質異常の増加が原因と推測されているが(Towfighi et al., Neurology 2007)、申請者が本研究で用いる愛媛県東温市の 29~59 歳住民(男性約 300 人、女性約 650 人)を対象に行った予備的解析では、夫婦のみで暮らしている中年女性と比べて、夫婦に加えて子供や親と共に暮らしている中年女性では、閉経の有無とは独立してメタボリックシンドローム(特に高血圧)の有病率が高く、かつこれらの女性では自覚的ストレスが多く、自律神経機能の低下が認められた(現在投稿中)。一方、男性では同様の関連は見られなかった。この結果は、中年期の日本人女性における動脈硬化性疾患の発症要因について、米国の先行研究で推測されているような閉経による影響だけでは説明できない、ストレス等を介した社会心理学的要因の影響が関与していることを示唆しており、更に詳細な検討が必要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では社会心理学的要因がストレス反応を介して動脈硬化に及ぼす影響の社会心理学的機序とその性差の解明を目的として、縦断疫学研究である東温スタディに参加している地域住民約 2,000 人の男女を対象に、平成 26~29 年度に実施した 5 年後フォローアップ調査データを用いて、ストレス関連マーカーである唾液中の α アミラーゼの中間因子としての役割について横断的に検討した。

3. 研究の方法

東温スタディは、愛媛県東温市において平成 21 年~平成 24 年度にかけて実施した調査をベースラインとした前向きコホート研究である。本研究では、東温スタディの 5 年後フォローアップ調査(平成 26~30 年度)に参加した 30-84 歳の男女のうち、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、心房細動の既往を除外した 1,533 人(男性 489 人、女性 1,044 人)を対象とした。5 年後フォローアップ調査において、動脈硬化(頸動脈エコー、CAVI 等)及びその生物学的危険因子(血圧、空腹時血糖、インスリン値、75g 経口糖負荷試験による、糖負荷後 1、2 時間血糖、インスリン値、血中コレステロール、腹囲等)、インスリン抵抗性指標である HOMA-1R、インスリン感受性指標である Matsuda Index を算出、自律神経機能(心拍変動によるスペクトラム解析による、SDNN(NN 間隔標準偏差値)・RMSSD(隣接 NN 間隔標準偏差値))、生活習慣(喫煙、飲酒、栄養、身体活動、睡眠等)、社会的要因(社会的役割、仕事と家庭の対立、社会的サポート・ネットワークや教育歴・職業を含む社会経済的地位等)を把握している。本研究では、平成 28~30 年度にかけて、これまでのデータに加えて平成 26~29 年度の 5 年後フォローアップ調査時に収集した唾液中のストレス関連マーカーである α アミラーゼ測定を実施し、以下の関連について横断的に検討した。

アミラーゼと社会的環境要因との関連

アミラーゼと交感神経系ストレス関連マーカーとの関連

アミラーゼと循環器系関連マーカーとの関連

アミラーゼと動脈硬化との関連

解析方法

~ の本検討には、アミラーゼ測定値を総唾液量で割ったものをアミラーゼ濃度とし

た。また、 α -アミラーゼ濃度、SDNN、RMSSD、空腹時血糖値、糖負荷後 2 時間値、HOMA-1R、Matsuda Index の値は、正規分布していないため、対数変換し分析に用いた。 α -アミラーゼと動脈硬化の関連では、CAVI ≥ 9 を動脈硬化と定義し、 α -アミラーゼ測定を男女別に四分位にわけ、検討している。

唾液中 α -アミラーゼと社会的環境要因、副交感神経系ストレス関連マーカーとの関連について共分散分析を用いて検討した。 α -アミラーゼと循環器系関連マーカーとの関連について、重回帰分析を用いた。調整変数には、年齢、Body Mass Index、身体活動量 (METs)、閉経の有無、雇用形態、教育歴、喫煙状況、飲酒状況を調整した (モデル 1)。さらに、上記調整因子に加えて、SDNN (モデル 2)、RMSSD (モデル 3) についてもそれぞれ調整した。なお、糖負荷後 2 時間値との関連を検討した際には、空腹時血糖値を、血圧値との関連を検討した際には、高血圧服薬の有無についても調整した。 α -アミラーゼと動脈硬化の関連について、多変量調整ロジスティック回帰分析を用いて検討した。本分析には、30-79 歳の男女のうち、狭心症、心筋梗塞、脳卒中の既往を除外した男性 530 人、女性 1083 人を対象とした。また、動脈硬化の危険因子の有無 (高血圧、糖尿病、喫煙、高脂血症内服のいずれか 1 つ以上あれば「あり」、1 つもない場合は「なし」) による層別解析を行った。調整変数には性、年齢、Body Mass Index、飲酒の有無、喫煙の有無、高血圧服薬の有無、収縮期血圧が 140mmHg 以上か否か、糖尿病の有無、脂質異常症服薬の有無、閉経の有無を用いた。

4. 研究成果

α -アミラーゼと社会的環境要因との関連

社会的環境要因と α -アミラーゼ濃度との関連を表 1 に示す。男女ともに教育歴が低い者は、高い者に比べて、 α -アミラーゼ濃度が高いことが示された (男性: 2.857 U/ml vs. 2.613 U/ml; $p=0.004$; 女性: 3.312 U/ml vs. 3.061 U/ml; $p<0.001$)。また、雇用形態についても、男女ともに非正規雇用者は、正規雇用者に比べて、 α -アミラーゼ濃度が高いことが示された (男性: 2.784 U/ml vs. 2.450 U/ml; $p=0.02$; 女性: 3.147 U/ml vs. 2.843 U/ml; $p<0.001$)。さらに、未婚女性は既婚女性に比べて α -アミラーゼ濃度が高い傾向が示された (3.368 U/ml vs. 3.248 U/ml; $p=0.08$)。しかしながら、男性において、同様の関連は認められなかった。その他の社会的環境要因 (仕事と家庭の対立や、社会的サポート・ネットワーク) と α -アミラーゼ濃度との関連は認められなかった。

副交感神経系ストレス関連マーカーとの関連

表 2 は、副交感神経活動と α -アミラーゼ濃度との関連を示す。なお、SDNN の低下、RMSSD の低下は、副交感神経活性の低下と解釈されている。女性において、SDNN、RMSSD の低下は、 α -アミラーゼ濃度高値に関連していた (SDNN 1 分位 vs. 4 分位: 3.429 U/ml vs. 3.207 U/ml, 傾向性 $p=0.004$; RMSSD 1 分位 vs. 4 分位: 3.404 U/ml vs. 3.280 U/ml, 傾向性 $p=0.06$)。しかしながら、男性において、同様の関連は認められなかった。

α -アミラーゼと循環器系関連マーカーとの関連

女性において、 α -アミラーゼ濃度は、収縮期血圧 (回帰係数 = 1.758、 $p=0.004$)、拡張期血圧 (回帰係数 = 1.059、 $p=0.005$)、空腹時血糖値 (回帰係数 = 0.009、 $p=0.01$)、HOMA-1R (回帰係数 = 0.037、 $p=0.04$)、Matsuda Index (回帰係数 = -0.034、 $p=0.04$) とそれぞれ関連が示された (表 3)。これらの関連は、副交感神経活動を調整してもなお、認められた。しかしながら、男性において、同様の関連は認められなかった。

α -アミラーゼと動脈硬化との関連

全体では、動脈硬化の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、唾液中 α -アミラーゼ第 1 四分位に対して第 4 四分位で 1.38 (0.90-2.12) であった (傾向性 $p=0.26$) (図 1)。しかし、動脈硬化の危険因子の有無による層別解析の結果、危険因子を持たない群において、唾液中 α -アミラーゼ第 1 四分位に対する動脈硬化の多変量オッズ比は、第 4 四分位で 2.54 (1.10-5.84) であった (傾向性 $p=0.03$) (図 2)。危険因子を持たない群では α -アミラーゼと動脈硬化の有意な関連は認められなかった。

【結論】

本研究は横断研究のため結果の解釈に留意が必要であるが、社会経済状況を示す低学歴や非正規雇用、婚姻状況が未婚といった社会的要因と唾液中のストレス関連マーカーである α -アミラーゼ濃度高値との関連を認めた。また、女性において、 α -アミラーゼ濃度は、副交感神経活動低下との関連が示された。さらに、女性において、副交感神経活動とは独立して、 α -アミラーゼ濃度は、動脈硬化の重要な危険因子である血圧値、空腹時血糖値、インスリン抵抗性・感受性に関連することが示された。動脈硬化の危険因子とは独立して、 α -アミラーゼの上昇は動脈硬化の危険因子である可能性もまた示された。

表 1. 社会的環境要因と α アミラーゼ濃度との関連

	男性 (n=489)				女性 (n=1,044)			
	人数	平均	標準偏差	P 値	人数	平均	標準偏差	P 値
年齢, 年								
30-49	91	2.404	0.920	<0.001	231	2.898	0.909	<0.001
50-59	67	2.433	0.836		212	3.128	0.827	
60-69	176	2.776	0.866		345	3.348	0.806	
≥70	155	3.086	0.875		256	3.638	0.929	
教育歴								
大学卒未満	291	2.857	0.930	0.004	889	3.312	0.895	0.001
大学卒以上	198	2.613	0.868		155	3.061	0.925	
婚姻歴								
未婚	45	2.924	0.905	0.20	225	3.368	1.020	0.08
既婚	444	2.741	0.913		816	3.248	0.866	
雇用形態								
無職	181	2.978	0.916	<0.001	556	3.408	0.904	<0.001
正規	120	2.45	0.889		82	2.843	0.853	
非正規	56	2.784	0.815		305	3.147	0.895	
個人経営	128	2.741	0.895		89	3.271	0.83	

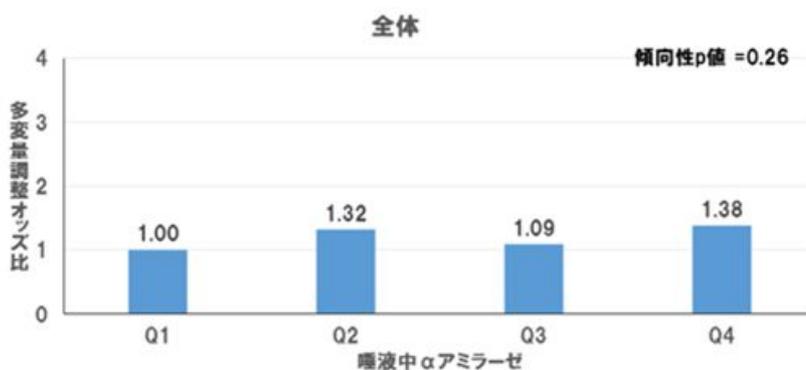
表 2. 副交感神経活動と α アミラーゼ濃度との関連

	男性 (n=489)				女性 (n=1,044)			
	人数	平均	標準偏差	傾向性 P 値	人数	平均	標準偏差	傾向性 P 値
SDNN (女性), 4 分位								
<3.33 (<3.25)	120	2.895	0.867	0.12	254	3.429	0.909	0.004
3.33-3.62 (3.25-3.54)	124	2.739	0.845		267	3.264	0.899	
3.63-3.93 (3.55-3.84)	122	2.667	1.006		259	3.203	0.938	
>3.93 (>3.84)	122	2.726	0.921		264	3.207	0.854	
RMSSD (女性), 4 分位								
<2.83 (<2.83)	125	2.876	0.954	0.15	250	3.404	0.907	0.06
2.83-3.14 (2.83-3.22)	94	2.774	0.879		269	3.268	0.925	
3.15-3.64 (3.23-3.58)	142	2.646	0.848		242	3.143	0.902	
>3.64 (>3.58)	127	2.748	0.959		283	3.28	0.868	
心拍 (女性), 4 分位								
<60.0 (<64.0)	119	2.707	0.982	0.53	269	3.25	0.877	0.02
60.0-65.0 (64.0-68.0)	123	2.773	0.863		248	3.193	0.82	
66.0-71.0 (69.0-74.0)	124	2.75	1.015		263	3.224	0.946	
>71.0 (>74.0)	122	2.792	0.781		264	3.427	0.947	

表3. アミラーゼと血圧値、空腹時血糖値、インスリン感受性との関連

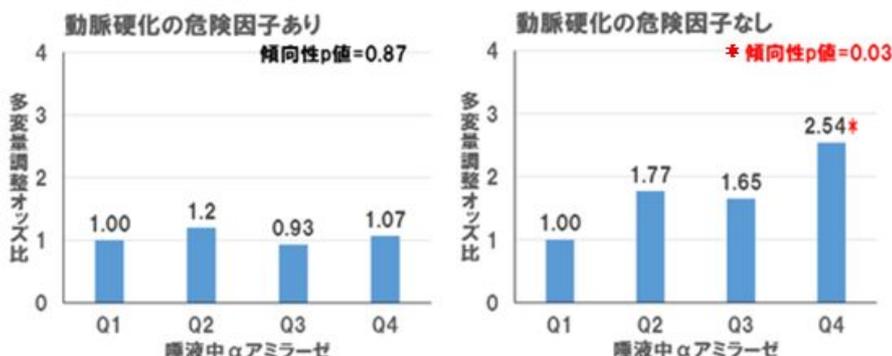
	男性 (n=489)			女性 (n=1,044)		
	回帰係数	標準誤差	P 値	回帰係数	標準誤差	P 値
空腹時血糖値						
モデル1	0.002	0.005	0.652	0.009	0.003	0.012
モデル2	0.003	0.005	0.616	0.009	0.003	0.012
モデル3	0.003	0.005	0.628	0.009	0.003	0.010
糖負荷後2時間値						
モデル1	-0.010	0.013	0.458	0.013	0.009	0.155
モデル2	-0.010	0.013	0.468	0.013	0.009	0.152
モデル3	-0.010	0.013	0.469	0.013	0.009	0.152
HOMA-IR						
モデル1	0.021	0.026	0.431	0.037	0.017	0.036
モデル2	0.022	0.026	0.401	0.037	0.017	0.034
モデル3	0.021	0.026	0.421	0.039	0.017	0.026
Matsuda Index						
モデル1	-0.009	0.026	0.720	-0.034	0.017	0.044
モデル2	-0.010	0.026	0.692	-0.035	0.017	0.041
モデル3	-0.009	0.026	0.730	-0.036	0.017	0.033
収縮期血圧						
モデル1	0.436	0.846	0.607	1.758	0.612	0.004
モデル2	0.483	0.842	0.566	1.764	0.612	0.004
モデル3	0.462	0.839	0.582	1.787	0.611	0.004
拡張期血圧						
モデル1	0.034	0.512	0.948	1.059	0.376	0.005
モデル2	0.064	0.505	0.900	1.066	0.375	0.005
モデル3	0.042	0.500	0.934	1.089	0.374	0.004

図1唾液中αアミラーゼとCAVIの関連(多変量調整オッズ比)



調整因子: 性 年齢 Body Mass Index 飲酒・喫煙の有無 糖尿病の有無 高血圧・高脂血症治療の有無 収縮期血圧が140mmHg以上か否か 閉経の有無

図2動脈硬化の危険因子の有無で層別した場合における唾液中αアミラーゼとCAVIの関連(多変量調整オッズ比)



調整因子: 性 年齢 Body Mass Index 飲酒の有無 収縮期血圧が140mmHg以上か否か 閉経の有無

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Saito I, Takata Y, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Shirahama R, Tomooka K, Kawamura R, Sano M, Tabara Y, Osawa H, Tanigawa T. Association Between Heart Rate Variability and Home Blood Pressure: The Toon Health Study. Am J Hypertens 2018; 31:1120-1126.
2. Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Kawamura R, Takata Y, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Low Heart Rate Variability and Sympathetic Dominance Modifies the Association Between Insulin Resistance and Metabolic Syndrome - The Toon Health Study. Circ J 2017; 81:1447-1453.

〔学会発表〕(計4件)

1. 齊藤 功, 丸山 広達, 友岡 清秀, 加藤 匡宏, 谷川 武. 心拍変動と身体活動量に関する疫学研究 東温スタディ. 心拍変動と身体活動量に関する疫学研究 東温スタディ. 第77回日本公衆衛生学会総会 2018年10月25日, 福島.
2. 世古ゆり子, 池田愛, 友岡清秀, 齊藤功, 丸山広達, 谷川武. 地域住民における唾液中 アミラーゼと血圧との関連: 東温スタディ. 第29回日本疫学会学術総会 2019年2月1日, 東京.
3. 山根七歩, 池田愛, 友岡清秀, 齊藤功, 丸山広達, 谷川武. 地域住民における唾液中 アミラーゼと軽度認知障害との関連: 東温スタディ. 第29回日本疫学会学術総会 2019年2月1日, 東京.
4. 高橋香帆, 池田愛, 友岡清秀, 齊藤功, 丸山広達, 谷川武. 地域住民における唾液中 アミラーゼと動脈硬化との関連: 東温スタディ. 第29回日本疫学会学術総会 2019年2月1日, 東京.

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.toon-study.jp/>

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 山岸 良匡
ローマ字氏名: YAMAGISHI, Kazumasa
所属研究機関名: 筑波大学
部局名: 医学医療系
職名: 教授
研究者番号(8桁): 20375504

研究分担者氏名: 本庄 かおり
ローマ字氏名: HONJO Kaori
所属研究機関名: 大阪医科大学
部局名: 医学部
職名: 教授
研究者番号(8桁): 60448032

研究分担者氏名: 齊藤 功
ローマ字氏名: SAITO, Isao
所属研究機関名: 大分大学
部局名: 医学部
職名: 教授
研究者番号(8桁): 90253781

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 谷川 武
ローマ字氏名: TANIGAWA, Takeshi

研究協力者氏名: 磯 博康
ローマ字氏名: ISO, Hiroyasu

研究協力者氏名: 丸山 広達
ローマ字氏名: MARUYAMA, Koutatsu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。