

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590555

研究課題名（和文） ライフスタイルと包括的健康度の唾液情報論的評価

研究課題名（英文） SALIVARY ASSESSMENT OF LIFESTYLE AND COMPREHENSIVE HEALTH STATUS

研究代表者

戸田 雅裕（TODA MASAHIRO）

大阪歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：90362714

研究成果の概要：交感神経 副腎髄質（SAM）系の活性を反映する新しいストレスマーカーとして注目されている唾液中クロモグラニン A について基礎データを収集すると共に、同マーカーを応用した調査では旅行がストレス医学の観点からも有効であること、またその効果には個々人の特性が関係することを明らかにした。さらに、ライフスタイルと包括的健康度の唾液情報論的評価を実現すべく、アディポネクチンといった新しい生活習慣病関連マーカーについて唾液測定系構築に向けた基礎調査を行った。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,000,000	0	2,000,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	450,000	3,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：唾液、ストレス、ライフスタイル、コルチゾール、クロモグラニン A、アミラーゼ、テストステロン、アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

生体成分としての唾液サンプルの利用は、その簡便性や非侵襲性の為、特に一般健康人集団を対象とした健康度評価において非常に有効である。例えば、コルチゾール、クロモグラニン A、 α -アミラーゼといった唾液中ストレス関連物質を測定することにより、地域あるいは職域集団におけるストレスの定量的な評価が可能となる。また、ヒトの唾液には、変異原発ガン物質の活性を抑制する作用、即ち抗変異原活性が備わっているが、研究代表者戸田らは、この生体防御機構の個体差決定に個々人のライフスタイルが関係す

ることを明らかにしている。このように、唾液情報の利用及び解析は、未開拓であると同時に今後の発展が大いに期待される分野である。

2. 研究の目的

(1) 精神的健康度の唾液情報論的評価

コルチゾール、クロモグラニン A、 α -アミラーゼ等、特に重要と考えられるストレス指標について基礎データを収集すると共に、その評価方法を確立する。また、これら以外の新たなストレスマーカーを模索検討する。

(2) 身体的健康度の唾液情報論的評価

抗変異原活性等、生活習慣病に係る重要な健康指標を測定すると共に、レブチンやアディポネクチンといった新たな生活習慣病関連物質の唾液測定系を開発する。

(3) 包括的健康度評価

喫煙・飲酒・睡眠等の健康習慣、精神的健康度、Quality of Life、さらには東洋的価値観やヒューマンサポートをも網羅した新たな質問紙体系を開発する。これに上記の唾液情報論的評価を加え、包括的な健康度評価を目指すと同時に、個々人の健康行動変容支援を行う。

3. 研究の方法

(1) 唾液中クロモグラニン A 日内周期変動の解明

学生寮に住む男子学生 40 名に対し、起床時(7:00)、8:00、10:30、12:30、17:30、及び 22:30 に血液及び唾液サンプルを採取した。ELISA 法にて血漿中及び唾液中クロモグラニン A レベルを測定し、その変動を比較検討した。

(2) 笑いによるストレス軽減効果の検証

男子学生 11 名を対象に「笑い」及び「風景」ビデオの鑑賞直前、鑑賞終了直後、及び鑑賞終了 30 分後に唾液サンプルを採取した。ELISA 法にて唾液中クロモグラニン A レベルを測定し、その変動を比較検討した。

(3) 旅行によるストレス軽減効果の検証

短期ツアー旅行の効果

2泊3日の短期ツアー旅行に参加した女性 40 名を対象に、旅行前、旅行中、及び旅行後の起床時に唾液サンプルを採取した。また、質問紙により被験者のライフスタイルを調査した。ELISA 法にて唾液中コルチゾール及びクロモグラニン A レベルを測定し、ライフスタイルによる反応の違いを比較検討した。

長期滞在型旅行の効果

温泉リゾートホテルに 8 日間滞在した宿泊客を対象に、滞在前、滞在中、及び滞在後の起床時に唾液サンプルを採取した。ELISA 法にて唾液中コルチゾール及びクロモグラニン A レベルを測定し、夫婦で参加した女性 15 名、その夫(15 名)及び同性の友人と参加した女性 13 名の間で反応の違いを比較検討した。

(4) 唾液中 -アミラーゼレベルへの間食摂取の影響評価

男子学生 15 名に対し、14:00 から 18:00 まで 30 分毎に唾液サンプル採取を行った。このうち 7 名は 15:00 の唾液サンプル採取直後

に間食を摂取した。酵素法にて唾液中 -アミラーゼレベルを測定し、間食を摂取した群と摂取しなかった群の間で反応の違いを比較検討した。

(5) SAM 系唾液マーカーとしてのクロモグラニン A と -アミラーゼの比較

男子学生 21 名に対し、8:00、10:30、12:30、及び 17:30 に血液及び唾液サンプルを採取した。唾液中クロモグラニン A 及び -アミラーゼレベルを測定し、各採取ポイントについて血漿中ノルエピネフリンレベルとの相関を比較検討した。

(6) 唾液中アディポネクチン評価手法の検討

女子学生 30 名に対し血液及び唾液サンプル採取を行い、血漿中及び唾液中アディポネクチンレベルを測定した。唾液サンプルについては直接法及びサリベットを用いた 2 通りの方法で採取し、それぞれにより得られたアディポネクチンレベルについて血漿中アディポネクチンレベルとの相関を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 唾液中クロモグラニン A 日内周期変動の解明

唾液中クロモグラニン A レベルは、起床時においてピークを示した後 1 時間以内に急速に低下し、その後は一定の低いレベルを維持することが明らかとなった。さらに、この日内周期変動は血漿中クロモグラニン A のそれとは異なっており、両者が異なる分泌機構を有することが示唆された。これらの所見は未だ不明な点が多い唾液中クロモグラニン A の特性をひとつ明らかにするものである。(Den et al., 2007)

(2) 笑いによるストレス軽減効果の検証

「笑い」ビデオ鑑賞後において、唾液中クロモグラニン A レベルの有意な上昇が認められた。一方、「風景」ビデオ鑑賞ではこのような変化は認められなかった。さらに Visual Analog Scale により同時に評価された主観的ストレス量について、「笑い」ビデオを鑑賞した場合にのみ有意な低下が認められた。これらの所見は、Di-stress (悪いストレス) のみならず、高揚感や満足感といった Eu-stress (良いストレス) の指標としての唾液中クロモグラニン A の可能性を示唆するものである。(Toda et al., 2007)

(3) 旅行によるストレス軽減効果の検証

短期ツアー旅行の効果

旅行中には高揚感・満足感によるものと思われる唾液中クロモグラニン A レベルの有意な上昇が認められ、短期ツアー旅行がストレ

ス医学の観点からも有効であることが示唆された。また、唾液中クロモグラニン A レベルの上昇は、ライフスタイル良好群においてより顕著であった。(Toda et al., 2007)

長期滞在型旅行の効果

滞在中、夫婦で参加した女性において唾液中クロモグラニン A レベルの有意な上昇が認められた。一方、同性の友人と参加した女性、及び夫婦で参加した男性ではこのような変化は認められなかった。これらの所見は、滞在型の旅行が特に日頃家事に追われている主婦において効果的であることを示唆するものである。(Toda et al., 2008)

以上の調査については今後さらにデータを蓄積し、将来的には個々人の特性に応じた旅行タイプの提案、延いてはテラーメイド旅行医学の実現につなげたいと考えている。

(4) 唾液中 α -アミラーゼレベルへの間食摂取の影響評価

間食を摂取した群では間食摂取直後において唾液中 α -アミラーゼレベルの有意な上昇が認められ、この上昇は 60-90 分で元のレベルまで低下した。一方、間食を摂取しなかった群ではこのような変化は認められなかった。これらの所見は、ストレスマーカーとして唾液中 α -アミラーゼを用いる場合、サンプル採取前に少なくとも 90 分程度の絶食期間が必要であることを示唆している。また、唾液中 α -アミラーゼは唾液中クロモグラニン A と並び、交感神経 副腎髄質 (SAM) 系の活性を反映する新しいストレスマーカーとして注目されているが、以前我々が行った同様の調査では間食摂取による唾液中クロモグラニン A の有意な変化を認めておらず、これらのマーカーが必ずしも一致した反応を示さないことが示唆された。(Toda & Morimoto, 2007)

(5) SAM 系唾液マーカーとしてのクロモグラニン A と α -アミラーゼの比較

8:00 に採取されたサンプルについて、唾液中クロモグラニン A レベルと血漿中ノルエピネフリンレベルとの間に有意な相関が認められた。一方、10:30 以降に採取されたサンプルについてはこのような相関は認められなかった。また、全ての採取ポイントについて唾液中 α -アミラーゼレベルと血漿中ノルエピネフリンレベルとの間に有意な相関は認められなかった。これらの所見は、交感神経 副腎髄質 (SAM) 系活性のベースライン指標として早朝のクロモグラニン A レベルが特に有用であることを示唆している。(Toda et al., 2008)

(6) 唾液中アディポネクチン評価手法の検討
直接法により得られた唾液サンプルについて、唾液中アディポネクチンレベルと血漿中アディポネクチンレベルとの間に有意な相関が認められた。一方、サリベットにより得られた唾液サンプルについてはこのような相関は認められなかった。これらの所見は、唾液中アディポネクチン測定の際には直接法によるサンプル採取がより適切であることを示唆している。

肥満、2 型糖尿病、冠動脈性心疾患等に関係する新しい生活習慣病関連マーカーとして注目されているアディポネクチンについては、今後、唾液による評価手法を確立するとともに基礎データの収集に当たり、精神的健康度と併せ包括的健康度の唾液情報論的評価実現につなげたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

Toda M, Makino H, Kobayashi H, Morimoto K. Health benefits for women staying with their husbands during a long-term trip to a hot springs spa Arch. Environ. Occup. Health 2008; 63: 37-40. (査読有)

Toda M, Morimoto K. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. Arch. Oral Biol. 2008; 53: 964-968. (査読有)

Toda M, Den R, Morimoto K. Basal levels of salivary chromogranin A, but not α -amylase, are related to plasma norepinephrine in the morning. Stress Health 2008; 24: 323-326. (査読有)

Toda M, Morimoto K. Comparison of saliva sampling methods for measurement of salivary adiponectin levels. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008; 68: 823-825. (査読有)

Hasegawa M, Toda M, Morimoto K. Changes in salivary physiological stress markers associated with winning and losing. Biomed. Res. 2008; 29: 43-46. (査読有)

Toda M, Morimoto K. Effect of snack eating on salivary α -amylase, a novel stress marker. Stress Health 2007; 23: 243-247. (査読有)

Toda M, Makino H, Kobayashi H, Morimoto K. Health-related lifestyle and patterns of behavior related to health effects of leisure travel. Soc. Behav.

Pers. 2007; 35: 287-294. (査読有)
Den R, Toda M, Nagasawa S, Kitamura K, Morimoto K. Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. Biomed. Res. 2007; 28: 57-60. (査読有)
Toda M, Kusakabe S, Nagasawa S, Kitamura K, Morimoto K. Effect of laughter on salivary endocrinological stress marker chromogranin A. Biomed. Res. 2007; 28: 115-118. (査読有)

[学会発表](計9件)

田 麗、戸田 雅裕、森本 兼曩. 起床時唾液中ストレスマーカーレベルへの影響要因の検討. 第24回日本ストレス学会学術総会. 2008年10月31日-11月1日. 大阪府豊中市.

下屋 浩一郎、戸田 雅裕、森本 兼曩. 妊娠中のストレスの推移に関する研究. 第24回日本ストレス学会学術総会. 2008年10月31日-11月1日. 大阪府豊中市.

戸田 雅裕、森本 兼曩. 唾液中クロモグラニンAを指標とした「笑い」の効果の検証. 第14回日本免疫毒性学会学術大会. 2007年9月20-21日. 兵庫県神戸市.

田 麗、戸田 雅裕、森本 兼曩. 男子大学生における唾液中クロモグラニンAの日内変動とストレス反応. 第14回日本免疫毒性学会学術大会. 2007年9月20-21日. 兵庫県神戸市.

長谷川 雅子、戸田 雅裕、森本 兼曩. 勝敗体験がもたらすストレス反応の唾液情報論的評価. 第14回日本免疫毒性学会学術大会. 2007年9月20-21日. 兵庫県神戸市.

Toda M, Makino H, Kobayashi H, Morimoto K. Health effects of a long-term stays in a spa resort. The 6th World Congress on Stress. 11-13 October 2007. Vienna (Austria).

戸田 雅裕、森本 兼曩. 温泉入湯によるストレス軽減効果の検証. 第23回日本ストレス学会学術総会. 2007年11月9-10日. 東京都新宿区.

田 麗、戸田 雅裕、森本 兼曩. 唾液中クロモグラニンAの日内変動と健康度との関係. 第23回日本ストレス学会学術総会. 2007年11月9-10日. 東京都新宿区.

長谷川 雅子、戸田 雅裕、森本 兼曩. 将棋の対局が唾液中ストレスマーカーに及ぼす影響. 第23回日本ストレス学会学術総会. 2007年11月9-10日. 東京都新宿区.

6. 研究組織

(1)研究代表者

戸田 雅裕 (TODA MASAHIRO)

大阪歯科大学・歯学部・講師

研究者番号: 90362714

(2)研究分担者

森本 兼曩 (MORIMOTO KANEHISA)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 20143414

中山 邦夫 (NAKAYAMA KUNIO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 80346197

呂 玉泉 (RO GYOKUSEN)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 90362722

(3)連携研究者