

平成 23 年 4 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20790473

研究課題名（和文）心身のストレス予防効果：ストレスケアドックの提案

研究課題名（英文）The effect of prevention to the psychosomatic stress :
The proposal of the stress care dock

研究代表者

中原 敏博 (NAKAHARA TOSHIHIRO)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・研究員

研究者番号：50433082

研究成果の概要（和文）：

我々は、様々な対象者に対してストレスに関わる摂食関連物質や、酸化ストレス関連物質を評価した。その結果、健常群と比較して、やせ群や肥満群では摂食関連物質は変動がみられたが、肥満群では自律神経に変動は見られなかった。また酸化関連物質としては、d-ROMs が癌などの疾患群や肥満群では有意に高いが、抗酸化作用を示す BAP では前者は有意に低く、後者は有意に高い状態であった。

ストレスに関わる簡敏な検査を行い、フィードバックすることで予防医学に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

We recruited a variety of people who were evaluated the appetite stimulated peptides related to the stress, and the materials related to the oxidative stress. As a result of peptides related to the appetite, there were a few significant changes between the thin group and the obesity group. However there were no significant changes of autonomies between the obesity and the control. As for oxidative stress, d-ROMs of the cancer group and the obesity group were significantly higher than those of the controls. But the anti-oxidative BAP changed significantly lower in the cancer group, and significantly higher in obesity group than those of control.

These results suggested that the feedback system of the simple and quick tests related to the stress may contribute to prevent some diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2006年度			
2007年度			
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総 計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：ストレス、栄養学、臨床

1. 研究開始当初の背景

今回の研究は、救急搬送される患者の中で、ストレス疾患の割合が約 20%に達したことを研究代表者が体験し (Nakahara T, et al, 2005,45: 843-848, Jap J Psychosom Med)、適切な対処を行っていくことの大切さを痛感したことに基づいている。

また近年問題となっているうつ病の患者でも、消化器症状などの身体症状のみ訴える場合もあるため、慎重な対応が必要となってくる (Nakahara T, et al, 2006, 10: 137-140, Jap J Psychosom Int Med)。

ストレスの代償行動として、食行動異常が増加しており、メタボリックシンドロームと言われる生活習慣病が話題となっている。中枢性摂食異常症 (拒食症や過食症、肥満など) の研究に従事している研究代表者が、摂食関連物質 (グレリンなど)、ストレス関連物質 (d-ROM などの酸化ストレス) や自律神経機能を利用して、予防医学に貢献出来ないかを検討する。

2. 研究の目的

本研究は、通常の間人ドックでは測定できないストレスに関して、心療内科領域の患者のみでなく、健常人も対象に心身のストレスケアを行い、今後の予防医学・健康応用医学分野に貢献することを目的とする。近年メタボリックシンドロームをはじめ、ストレスの代償行動としての食行動・食習慣異常が増加している。身体面の評価として糖尿病・高血圧・高脂血症・肥満度を評価し、それに伴う摂食関連物質を測定する。ストレス度評価としては FREE のシステムを利用した酸化ストレス(d-ROM)や抗酸化ストレス(BAP)、自律神経機能の評価し、結果を即日にフィードバックしていく。また心理面としては心理テストや面接を行い、摂食行動、うつ状態・不安など気分の変化や消化器症状を評価し、結果をスムーズかつ専門的に評価する。以上、心身両面のケアが可能なストレスケアドックを提案し、健康増進や予防医学的視点に立ち全人的な医療を行っていくことが目的である。

3. 研究の方法

鹿児島大学病院に来院される患者だけでなく、人間ドックに参加する企業などに対しても、ストレスケアドックの存在を通達する。研究代表者及び研究協力者が具体的な説明を行い、本研究に対し同意を得られた対象に対し、同意文書に記載していただき参加の意思表示としたが、検査途中での参加辞退も円滑に行えるように配慮した。1) 対象者に研究の説明を行い、参加の意思を確認した。2)

身体測定 (身長、体重、体脂肪、基礎代謝など)、3) 自律神経機能検査を行った。この際、心拍変動を用いた自律神経解析法を参考に考案された APG ハートレーター SA-3000P を用いた。4) ストレス度の採血検査 (この際、一般の間人ドックも合わせて受ける場合は一般採血も含む) を行う。この際、酸化ストレスを d-ROMs (reactive oxygen metabolites) test にて、抗酸化ストレスを BAP (biological anti oxidant potential) を用いた簡易測定機器にて測定した。摂食関連ホルモン (グレリン、レプチン、アディポネクチン、オベスタチンなど) 用にもサンプリングを行った。5) 研究代表者及び研究協力者による結果説明は、摂食関連ホルモンなどの特殊採血以外は基本的には検査当日に可能であるが、後日施行した。

4. 研究成果

1) やせ群 (n=11)、肥満群 (n=10)、健常群 (n=11) での摂食調整物質に関しては、アシルグレリン値は、 33.7 ± 2.7 、 13.0 ± 2.3 、 27.0 ± 3.1 (fmol/L) で肥満群が有意に ($p < 0.05$) 低かった。デスアシルグレリン値は 421.1 ± 42.7 、 145.1 ± 13.1 、 261.7 ± 35.9 (fmol/L) で、肥満群で有意に低く ($p < 0.01$)、やせ群で有意に高かった ($p < 0.01$)。 (Biol Psychiatry. 2008 にて発表) (図 1)

Table 1. Clinical Characteristics (Mean $\pm$ SEM)

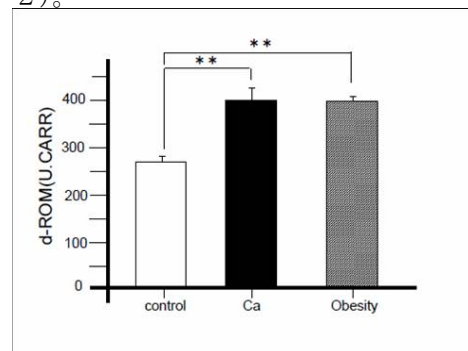
	AN Patients (n = 11)	Obese Patients (n = 10)	Control Subjects (n = 11)
Age (years)	24.6 $\pm$ 6.0	27.7 $\pm$ 8.2	25.7 $\pm$ 6.7
Height (m)	1.57 $\pm$ 4.0	1.60 $\pm$ 1.9	1.62 $\pm$ 2.7
BMI (kg/m ²)	12.4 $\pm$ 1.2 ^a	28.4 $\pm$ 2.2 ^b	21.8 $\pm$ 3.1
Fat (%)	5.5 $\pm$ 5 ^a	29.0 $\pm$ 1.8 ^b	21.9 $\pm$ 9
Plasma Obestatin (fmol/L)	78.3 $\pm$ 2.8 ^a	48.8 $\pm$ 2.3 ^a	58.7 $\pm$ 3.1
Basal Plasma Glucose (mmol/L)	4.3 $\pm$ 3 ^a	5.5 $\pm$ 3	5.0 $\pm$ 1
Basal Serum Insulin (pmol/L)	19.9 $\pm$ 1.9 ^a	70.0 $\pm$ 3.8 ^b	34.2 $\pm$ 3.6
HOMA-R	5.2 $\pm$ 4 ^a	2.39 $\pm$ 2 ^a	1.06 $\pm$ 6
Basal Plasma Leptin (ng/mL)	1.78 $\pm$ 3 ^a	14.2 $\pm$ 3.4 ^a	5.57 $\pm$ 1.2
Basal Serum Adiponectin (μg/mL)	13.7 $\pm$ 1.9 ^a	7.57 $\pm$.6	9.56 $\pm$ 9
Basal Plasma Acyl-Ghrelin (fmol/L)	33.7 $\pm$ 2.7	13.0 $\pm$ 2.3 ^a	27.0 $\pm$ 3.1
Basal Plasma Desacyl-Ghrelin (fmol/L)	421.1 $\pm$ 42.7 ^b	145.1 $\pm$ 13.1 ^a	261.7 $\pm$ 35.9
Ratio of Desacyl-Ghrelin to Acyl-Ghrelin	12.7 $\pm$ 8 ^a	9.8 $\pm$ 7	10.1 $\pm$ 1.3
Plasma Active Ghrelin (RIA) (pg/mL)	214.4 $\pm$ 17.0	95.5 $\pm$ 11.2 ^a	168.6 $\pm$ 14.4

One-factor ANOVA and a post hoc Scheffe test.
AN, anorexia nervosa; ANOVA, analysis of variance; BMI, body mass index; HOMA-R, homeostasis model assessment for insulin resistance; RIA, radioimmuno assay.

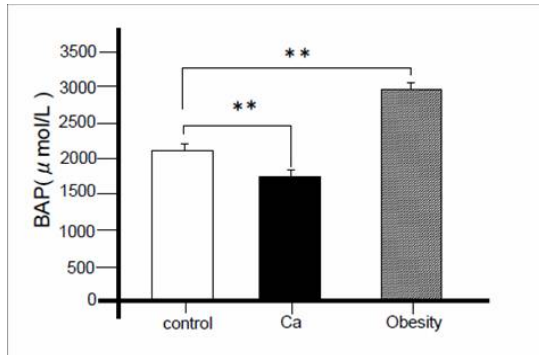
^ap < .05.

^bp < .001 versus control subjects.

2) d-ROMs は健常群 (n=7) 269.9 ± 8.2 で、癌などの疾患群 (n=16) や、肥満群 (n=28) では 402.0 ± 26.4 、 397.7 ± 9.1 (平均 $\pm$ 標準偏差; U. CARR) と、健常群と比較して有意に高い状態が認められた ($p = 0.004$, $p < 0.0001$) (図 2)。



BAP は健常群では 2149.4 ± 86.9 で、癌などの疾患群では 1722.5 ± 59.4 と有意に低く ($p=0.004$)、肥満群では 2955.4 ± 65.4 (同上; $\mu\text{mol/L}$) と、有意に高い状態であった ($p<0.0001$)。(一部を第 9 回抗加齢学会にて発表) (図 3)



健常群と比較して、癌などの疾患群や肥満群では酸化ストレスや、抗酸化力に違いがみられた。今後は年齢や、性差まで含めた詳細な検討が必要であると考えられる。

3) 健常群 ($n=7$) と肥満群 ($n=28$) との自律神経検査を比較した。total power は、健常群では 264.8 ± 61.8 、肥満群では 652.3 ± 61.8 (平均 (msec^2) $\pm$ 標準偏差) で、有意差は見られなかった ($p=0.099$, $F(1, 32)=2.89$)。HF (副交感神経) は、健常群は 147.5 ± 36.6 、肥満群は 129.5 ± 23.5 (同上) で、有意差は見られなかった ($p=0.74$, $F(1, 32)=0.11$)。LF/HF (交感神経) は、健常群は 0.84 ± 0.20 、肥満群は 2.2 ± 0.33 (同上) で、有意差は見られなかった ($p=0.069$, $F(1, 32)=3.54$)。(未発表データ)

今回の検討では、健常群と肥満群の間に、自律神経系の有意な変化は認められなかった。有意差はみられなかったが、交感神経系が高い傾向はみられ、今後の経過観察や神経系への関与を検討していく必要性があると考えられる。

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 4 件)

1: Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama KI, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*. 2011 Jan 32(1):150-153. Epub 2010 Oct 19.
査読有り

2: Koyama KI, Yasuhara D, Nakahara T, Harada T, Uehara M, Ushikai M, Asakawa A, Inui A. Changes in Acyl Ghrelin, Des-acyl Ghrelin, and Ratio of Acyl Ghrelin to Total Ghrelin with Short-term Refeeding in Female Inpatients with Restricting-type Anorexia Nervosa.

Horm Metab Res. 2010 Apr 21; 42:595-598.
査読有り

3: Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, Kamiji MM, Asakawa A, Inui A.

Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa.

Biol Psychiatry. 2008 Aug 1;64(3):252-5.
査読有り

4: Nishimura H, Komaki G, Ando T, Nakahara T, Oka T, Kawai K, Nagata T, Nishizono A, Okamoto Y, Okabe K, Koide M, Yamaguchi C, Saito S, Ohkuma K, Nagata K, Naruo T, Takii M, Kiriike N, Ishikawa T; Japanese Genetic Research Group for Eating Disorders.

Psychological and weight-related characteristics of patients with anorexia nervosa-restricting type who later develop bulimia nervosa.

Biopsychosoc Med. 2008 Feb 12;2:5.
査読有り

〔学会発表〕 (計 2 件)

1: 癌を含む各種疾患に対する糖鎖フコイダンの効果の検証：酸化ストレスと抗酸化力の変化を検証、

中原敏博 中原和彦

第 9 回日本抗加齢学会総会、一般演題、
2009 年 5 月 29 日、東京、

2: 中枢性摂食異常患者と摂食関連ペプチド：ghrelin、PYY、obestatin について
中原敏博、原田敏郎、兒島真哉、安原大輔、島田展裕、濱田聡史、長井信篤、中里雅光、成尾鉄朗、木場正典、田中英世、浅川明弘、乾明夫

第 70 回消化器心身医学研究会、一般演題、
2008 年 5 月 18 日、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中原 敏博 (NAKAHARA TOSHIHIRO)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・研究員
研究者番号：50433082

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

- ・ 鹿児島大学病院 医歯学 総合研究科社会
行動医学講座 心身内科学講座

原田敏郎
安原大輔
浅川明弘
乾 明夫

- ・ ヘルスアートクリニックくまもと
中原和彦