

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350883

研究課題名(和文) 地域高齢者のメタボリックシンドロームと抑うつ状態の心身関連に関する研究

研究課題名(英文) Study on depressive symptoms and metabolic syndrome in community-dwelling older adults

研究代表者

坪井 宏仁 (TSUBOI, HIROHITO)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20319338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：〔研究1〕疫学データ(健康な高齢男性11869名、女性12763名)を横断的に解析した。抑うつの低さと関連性のあった因子は、SES(社会経済的要因)・社会的サポートの高さ等であった。社会的サポートの影響はSESに比較して小さかったが、日常生活で変更可能な因子である。興味深い発見は、家族以外とのサポートは、受けるよりも与える方が低いGDS得点と関係のあったことである。因果関係を確認するには縦断解析が必要であるが、新たな発見である。

〔研究2〕小規模研究も行った。女性医療福祉従事者128名の抑うつ度と末梢血のIL-6濃度および酸化LDLの酸化率を比較したところ、両者とも正の相関を示した。

研究成果の概要(英文)：[Study 1] We analyzed epidemiological data, which consists of healthy elderly residents (1,869 male and 12,763 female). Although age, having serious diseases, SES, living alone (only among men) and social supports were important factors to predict higher or lower depressive symptoms, the former three variables are difficult to change. By contrast, social supports are ameliorable factors. We found an important factor: giving support to outside family can be a better buffer against depression than receiving support in both men and women. In the relation to husband and wife, spousal supports were significant factors against depressive symptoms, though there were some, if any, differences between receiving and giving supports against depressive symptoms.

[Study 2] We also carried out a study on 128 female workers of a hospital and nursing homes. Depressive symptoms were significantly correlated with serum IL-6 levels and oxidation rate of LDL-cholesterol.

研究分野：社会疫学、精神神経免疫学

キーワード：うつ 高齢者 社会的サポート 慢性炎症 酸化

### 1. 研究開始当初の背景

「うつ病」または「抑うつ状態」は、各種生活習慣病と密接に関連することがクローズアップされるようになってきた。糖尿病<sup>1,2)</sup>、心血管疾患<sup>3,4)</sup>は精神的ストレスや抑うつ状態に影響されることが示されている<sup>5,6)</sup>。われわれは、100~200名程度の小規模な一般集団において、その関係を飽和脂肪酸代謝と抑うつ感の程度を示すことによって検証していき<sup>7,8)</sup>。すなわち、飽和脂肪酸(特にパルミチン酸)が慢性炎症と酸化を亢進させることにより、抑うつ状態を悪化させる可能性を示した<sup>7)</sup>。また、抗酸化物質であるビタミンEがその抑制因子として作用する可能性も示した<sup>8)</sup>。アラキドン酸は、炎症を促進するため抑うつと正の相関を示すとの仮説に反し、負の相関を示したが、これはアラキドン酸の脳内カンナビノイド受容体への影響かもしれないことを考察した。これらは小規模な横断的研究であるため、大規模疫学データを用いて検証する必要がある。

本研究では、メタボリックシンドロームと抑うつとの関係に焦点を当て、健康診断データを縦断的に解析することが好ましいが、健康診断データの入手が困難であったため、小規模な生化学指標を用いた横断研究と、大規模な疫学データの横断解析を行った。

### 2. 研究の目的

〔研究1〕大規模疫学データを用い、抑うつに関連する因子を求め、有効な抑うつ状態への介入法を推定する。

〔研究2〕小規模な集団で、抑うつ度と、メタボリックシンドロームと関連する慢性炎症および酸化LDLの関連性を確認する。

### 3. 研究の方法

〔研究1〕日本老年学的評価研究(Japan Gerontological Evaluation Study: JAGES)プロジェクトにおける2006~2007年に収集したデータを用いて、横断解

析を行った。対象者は、愛知県知多半島地区に住む地域高齢地域住民(男性16,950名、女性20,605名、性別不明者2,210名)である。対象者は、介護保険制度を利用しておらず、自身で読み書きができる者で、郵送された自記式質問票に対して答えて返送した。回収率は60.8%であった。データクリーニングとして、性別不明者2,210名、65~100歳以外の者(男281名、女434名)を除いたところ、36,840名(男性16,669名、女性20,171名)が解析対象となった。

〔調査項目〕対象者の抑うつの程度を、15項目・日本語版 Geriatric Depression Scale (GDS)を用いた<sup>9,10)</sup>。社会的サポートは、4断面から調査した(情緒的サポートを受ける/与える receiving emotional support (RES) / giving (providing) emotional support (GES)、手段的サポートを受ける / 与える receiving instrumental (tangible) support (RIS) / giving instrumental support (GIS))<sup>11,12)</sup>。質問は、「日常生活で助けが必要なとき、だれに助けてもらいますか?」の問いに、伴侶・子ども・家族外(近所または友達)と対象者を特定した上で、話を聞いてもらう(REG)、話を聞いてあげる(GES)、世話をしてもらう(RIS)、世話をしてあげる(GIS)にそれぞれ「はい」か「いいえ」で答える形式で、各項目に「はい」と答えたパーセントを各社会的サポートとした。さらに、抑うつに影響を与えられらる因子として、ADL (Activities of daily living)、SES (Socioeconomic status、社会経済的よい運: 年収および修学年数)、1人暮らしかどうか、婚姻状態(既婚・死別・離婚・未婚)、重度の疾病(がん、心臓病、脳卒中)の治療を受けているかどうかも調査した。

解析に先立って、抑うつと社会的サポートの関係に影響する可能性の高い対象者を

除外した。心理社会的因子は、重度の抑うつ  
の者ではあまり重要でなくいため<sup>13)</sup>、  
GDS 得点 の対象者は除外した<sup>10)</sup>。また、  
ADL の不十分な場合、サポートをすること  
(特に GIS)が困難なため、ADL 質問項目  
で自立できている対象者のみを解析した。  
また、所得は、等価所得に変換して解析し  
た<sup>14)</sup>。

データ解析には、IBM SPSS ver.19 日本  
語版を用い、GDS 得点を従属変数とする重  
回帰分析を用いた。独立変数には、各サポ  
ート、年齢、重度の疾病、1 人暮らしか否  
か、等価所得、教育年数(<6 年、6~9 年、  
10~12 年、13 年)を挿入し、婚姻状況  
別。男女別に解析した。

本研究は、日本福祉大倫理委員会により  
認められたものである。

〔研究 2〕病院および介護施設職員を対  
象に、横断調査を行った。検査日の前日に  
質問票 CES-D (Center for Epidemiologic  
Studies. Depression Scale) を手渡し、当  
日に回収した。同時に、基本的属性の情報  
も得た。当日は、午前中に採血をし、直ち  
に遠心分離し、血清を各施設に送付した。  
炎症の指標として、IL-6 (interleukin-6)  
を、酸化の指標として、マロンジアルデヒ  
ド修飾 LDL (Malondialdehyde-modified  
low-density lipoprotein, MDA-LDL:  
OxLDL) を測定した。前者は、Luminex  
200®マルチプレックスアッセイシステム  
を、後者は、酸化 LDL エライザ「第一」®  
を用いた。

本研究は、藤田保健衛生大学倫理委員会  
が承認したものである。

#### 4 . 研究成果

##### < 結果 >

〔研究 1〕各層の GDS 得点を前述した交絡  
因子で調整した上で比較した結果、既婚者  
とそれ以外でほとんどの層において有意差  
が認められたため (男性既婚者の GDS 得

点 < 伴侶の死後 1 年未満、離婚、未婚 : 各々  
標準化 (B) = .019,  $p < .05$ ; B = .060,  $p < .0005$ ; B = .050,  $p < .0005$ ; 女性男性既  
婚者の GDS 得点 < 伴侶の死後 1 年未満、  
離婚、未婚 : B = .028,  $p < .05$ ; B = .036,  $p < .005$ ; B = .036,  $p < .005$ )。その後の解析  
は、男女別・婚姻別 (伴侶がいるかそれ以  
外か) で行った。

##### 抑うつ の程度と関連する因子

GDS 得点を従属変数とした各因子に対し  
て単回帰分析を行った結果、年齢・疾病・  
一人暮らしが抑うつ度と正の関連性があり、  
教育年数の長さ・等価所得の高さ・すべて  
の種類サポートは、抑うつ度と負の関連  
性があった。以上のすべての因子を独立変  
数として投入したモデルが表 1 に示されて  
いる (各サポート以外は調整変数扱いのため  
記載していない)。各サポートは関連性が  
強い共線性の問題はあるが、各因子の  
わずかな差異を示すためには有効である。  
そこで、表 2 には、サポートを「与える」  
か「受ける」かの因子を同一モデルに投入  
し、サポートの授受と抑うつ度を、サポー  
トの相手 (伴侶・子ども・家族外) 毎に示  
した。ここで興味深い結果は、家族以外と  
のサポートの授受では、情緒的サポートお  
よび手段的サポートが、受けるよりも与え  
る方が、低い抑うつ度と関連していたこと  
である。

〔研究 2〕CES-D 得点と、血清 Log IL-6  
濃度および MDA-LDL/LDL コレステロー  
ル比 (OxLDL/LDL) は、正の相関があっ  
た ( $r = .19, p < .05$ ;  $r = .25, p < .005$ 、年  
齢・BMI・飲酒習慣・運動習慣・間食習慣・  
夜勤後か否かで調整済、図 1)。

##### < 結論 >

〔研究 1〕社会的サポートが、低い抑うつ  
度と関連性があったが、その中で各サポー  
トと抑うつ度の関連性の程度を比較すると、  
家族外との関係では、GIS と GES は、各々

RIS と RES よりも強く GDS 得点と関係していたことが、新しい発見である。詳細は、論文「Giving social support to outside family may be a desirable buffer against depressive symptoms in community-dwelling older adults: Japan gerontological evaluation study」<sup>15)</sup>に示したが、社会的サポートは日常生活の中で変えられる要素であるため、その効用は他の変えられない因子に比較して小さくとも、抑うつ予防または改善に有効であろうと推測できる。

〔研究 2〕横断調査であるため、2 者の方向性(抑うつ 慢性炎症・酸化、慢性炎症・酸化 抑うつ)は不明であるが、慢性炎症・酸化(メタボリックシンドロームで上昇)の改善が抑うつ予防・改善に有効な可能性が示された。抹消から中枢への炎症が影響する経路としては)、(1)液性経路・(2)神経経路・(3)細胞経路が考えられる<sup>16)</sup>。すなわち、(1)慢性炎症 BBB の脆弱な部分(脈絡叢や CVOs 等)を經由内皮細胞が活性化され、PGE2 や NO がセカンドメッセンジャーとして機能、(2)慢性炎症 副交感神経の感覚繊維慢性炎症 孤束核や AP を經由、(3)慢性炎症 ミクログリアを刺激 ミクログリアが MCP-1 を産生 MCP-1 が単球等の脳への浸潤を促進、である。しかしながら、再現性、メカニズム、他の集団での結果、うつ病と抑うつ状態の結果の差異などが今後の課題である。

<引用文献>

- 1) Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus (2007) *Curr Diabetes Rev* 3, 252-259.
- 2) Pirraglia PA, Gupta S (2007) The interaction of depression and

diabetes: a review. *Curr Diabetes Rev* 3, 249-251.

- 3) Davidson KW. Emotional predictors and behavioral triggers of acute coronary syndrome (2008) *Cleve Clin J Med* 75 Suppl 2, S15-19.
- 4) Godbout JP, Glaser R (2006) Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol*, 1, 421-427.
- 5) Steptoe A, Hamer M, Chida Y (2007) The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 21, 901-912.
- 6) Maes M (2008) The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 29, 287-291.
- 7) Tsuboi H, Sakakibara H, Yamakawa-Kobayashi K, Tatsumi A, Inamori T, Hamamoto R, Suzuki A, Shimoi K (2011) Val1483Ile polymorphism in the fatty acid synthase gene was associated with depressive symptoms under the influence of psychological stress. *J Affect Disord* 134, 448-452.
- 8) Tsuboi H, Watanabe M, Kobayashi F, Kimura K, Kinae N (2013) Associations of depressive symptoms with serum proportions of palmitic and arachidonic acids, and  $\alpha$ -tocopherol effects among male

- population - a preliminary study. Clin Nutr 32, 289-293.
- 9) D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. Fam Pract. 1994;11:260-66.
  - 10) Kasahara H, Kada H, Yanagikawa Y. Assessment Scale in psychogeriatrics: Rating scales for depression (1). Jpn J Geriatr Psychiat. 1995;6:757-66. [Japanese]
  - 11) Shakespeare-Finch J, Obst PL. The development of the 2-Way Social Support Scale: a measure of giving and receiving emotional and instrumental support. J Pers Assess. 2011;93:483-90.
  - 12) Brown SL, Nesse RM, Vinokur AD, Smith DM. Providing social support may be more beneficial than receiving it: results from a prospective study of mortality. Psychol Sci. 2003;14:320-27.
  - 13) Paykel ES, Cooper Z, Ramana R, Hayhurst H. Life events, social support and marital relationships in the outcome of severe depression. Psychol Med. 1996;26:121-33.
  - 14) Fleurbaey M, Luchini S, Muller C, Schokkaert E. Equivalent income and fair evaluation of health care. Health Econ. 2013;22:711-29.
  - 15) Tsuboi H, Hirai H, Kondo K. Giving social support to outside family may be a desirable buffer against

depressive symptoms in community-dwelling older adults: Japan gerontological evaluation study. BioPsychSoc Med. 2016; 10:18.

- 16) Capuron L, Miller AW. Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. Pharmacol Ther. 2011; 130:226-38.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕計(1)件. うち査読付論文 計(1)件.

Tsuboi H, Hirai H, Kondo K. Giving social support to outside family may be a desirable buffer against depressive symptoms in community-dwelling older adults: Japan gerontological evaluation study. BioPsychSoc Med. 2016; 10:18. DOI: 10.1186/s13030-016-0064-6.

〔学会発表〕(計1件)

The 21st Annual Meeting of the Psychoneuroimmunology Research Society (28-31 May 2014, Philadelphia) Hirohito Tsuboi, Hiroyuki Sakakibara, Asami Tatsumi, Kimiko Yamakawa-Kobayashi, Hiroshi Kaneko, Masahiro Matsunaga, Kayoko Shimoi. The serum levels of n-3 fatty acids and IL-6 were independently associated with depressive symptoms in female population.

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

坪井 宏仁 (TSUBOI, Hirohito)  
金沢大学・医薬保健領域・准教授  
研究者番号：20319338

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

表1 および2

表1 Univariate regression values of each covariate predicting depressive symptoms

Marital status	Married						Single					
	Men (n=10,673)			Women (n=7,552)			Men (n=1,196)			Women (n=5,211)		
Gender	B	P	95% CI	B	P	95% CI	B	P	95% CI	B	P	95% CI
Age												
(continuous variable)	0.096	***	0.04 ; 0.05	0.080	***	0.03 ; 0.05	#			0.130	***	0.04 ; 0.06
Comorbidity of serious diseases												
Under medical treatment	0.091	***	0.47 ; 0.71	0.101	***	0.60 ; 0.94	0.067	*	0.08 ; 0.89	0.082	***	0.42 ; 0.84
Living status												
Live alone	0.034	**	0.47 ; 1.67	0.017		-0.17 ; 1.33	0.076	*	0.11 ; 0.78	0.003		-0.14 ; 0.18
Equivalent income (Japanese yen)												
< 1 million	(reference)			(reference)			(reference)			(reference)		
1 - 4 million	-0.199	***	-1.25 ; -0.83	-0.183	***	-1.16 ; -0.76	-0.219	***	-1.97 ; -0.66	-0.159	***	-1.21 ; -0.69
≥ 4 million	-0.169	***	-2.09 ; -1.54	-0.133	***	-1.86 ; -1.24	-0.188	***	-3.14 ; -1.37	-0.107	***	-1.69 ; -0.91
Years of schooling												
< 6 years	(reference)			(reference)			(reference)			(reference)		
6 - 9 years	-0.208	***	-1.52 ; -0.65	-0.167	**	-1.36 ; -0.37	-0.194	*	-2.20 ; -0.04	-0.146	***	-1.11 ; -0.48
10 - 12 years	-0.292	***	-2.06 ; -1.18	-0.220	***	-1.69 ; -0.70	-0.202	*	-2.37 ; -0.17	-0.186	***	-1.39 ; -0.75
≥ 13 years	-0.272	***	-2.30 ; -1.41	-0.168	***	-2.02 ; -0.97	-0.170	*	-2.60 ; -0.30	-0.129	***	-1.75 ; -0.94

"Single" includes widow/widower, the unmarried and the divorced.  
 B: standardized beta, p: \* < .05, \*\* < .005, \*\*\* .0005  
 # Regression model has no predictive capability ( p value for F test ≥ .05)

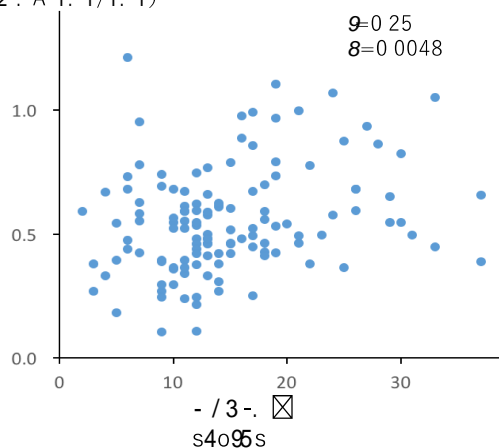
表2 Each support predicting depressive symptoms under the influence of covariates

Marital status	Married						Single					
	Men (n=10,673)			Women (n=7,552)			Men (n=1,196)			Women (n=5,211)		
Gender	B	P	95% CI	B	P	95% CI	B	P	95% CI	B	P	95% CI
Social supports												
Receiving emotional support												
from partner	-.093	***	-0.73 ; -0.49	-.122	***	-0.81 ; -0.56						
from children	-.030	**	-0.28 ; -0.07	-.023	*	-0.24 ; -0.01	-.069	*	-0.73 ; -0.07	-.091	***	-0.66 ; -0.36
from outside family	-.077	***	-0.57 ; -0.35	-.058	***	-0.42 ; -0.18	-.098	**	-0.95 ; -0.26	-.073	***	-0.55 ; -0.25
Giving emotional support												
to partner	-.090	***	-0.68 ; -0.44	-.099	***	-0.63 ; -0.40	-.168	*	-2.57 ; -0.28	-.082	***	-1.27 ; -0.45
to children	-.066	***	-0.46 ; -0.26	-.034	**	-0.29 ; -0.06	-.085	**	-0.81 ; -0.16	-.088	***	-0.63 ; -0.34
to outside family	-.098	***	-0.66 ; -0.45	-.096	***	-0.61 ; -0.38	-.133	***	-1.13 ; -0.46	-.132	***	-0.88 ; -0.57
Receiving instrumental support												
from partner	-.073	***	-0.95 ; -0.56	-.107	***	-0.83 ; -0.54						
from children	-.070	***	-0.48 ; -0.28	-.053	***	-0.39 ; -0.16	-.176	***	-1.51 ; -0.77	-.112	***	-0.98 ; -0.60
from outside family	-.010		-0.46 ; 0.15	-.050	***	-0.74 ; -0.28	-.007		-0.61 ; 0.48	-.071	***	-0.81 ; -0.36
Giving instrumental support												
to partner	-.090	***	-1.14 ; -0.75	-.093	***	-1.02 ; -0.62						
to children	-.076	***	-0.50 ; -0.30	-.078	***	-0.53 ; -0.29	-.157	***	-1.22 ; -0.58	-.149	***	-1.02 ; -0.70
to outside family	-.057	***	-0.73 ; -0.37	-.070	***	-0.64 ; -0.33	-.048		-0.87 ; 0.07	-.116	***	-0.95 ; -0.59

"Single" includes widow/widower, the unmarried and the divorced.  
 B: standardized beta, p: \* < .05, \*\* < .005, \*\*\* .0005

図1

脂質酸 = C  
 (2 . A-1. 1/1. 1)



106 濃A -6濃A

