

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560370

研究課題名(和文)慢性・蓄積ストレス研究への新しい細小血管拡張能マーカーの導入と健康科学への応用

研究課題名(英文)Application of a novel finger arterial dilatability testing for assessing chronically accumulated stress and vascular health science

研究代表者

田中 豪一(Tanaka, Gohichi)

札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

研究者番号：10167497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：慢性的に蓄積したストレス状態を表す血管健康の新しい簡易検査法を健康科学に応用することを目的に、動脈硬化の最早期に障害される血管内皮機能を査定する指細小動脈拡張能査定法(FCR法)を開発した。FCR法の医学的妥当性を、標準検査(Endo-PAT)との同時測定を糖尿病と高血圧患者128名で実施し、高い一致性を確かめた。健康青年78名および成人男女57名の調査により、FCR法は否定的人格特性としての怒りと抑うつ、および、肯定的人格特性としてのコヒアレンス感と有意な相関関係を示した。そして、健康科学への一層広い応用のために、FCR法を一層簡素化したFCR片手法およびFCR連続法を考案した。

研究成果の概要(英文)：A finger arterial dilatability (FCR) testing has been developed for an application of simple testing of vascular health which would be deteriorated by chronically accumulated stress in body. In this study, concurrent validity of the FCR to a medical standard test (Endo-PAT) was examined and high correlation was confirmed using 128 diabetes and/or hypertension patients. Furthermore, significant association was revealed between FCR and negative and positive personality traits of anger, depression, and sense of coherence in 78 healthy young and 57 adult people. In addition, beat-to-beat FCR continuous assessment using only one hand was newly devised for helping more prevailing application of FCR to the health science.

研究分野：心臓血管系生理心理学

キーワード：慢性ストレス 心理社会的要因 アロスタティック負荷 指動脈 動脈スティフネス 血管内皮機能  
生活習慣病 人格特性

## 1. 研究開始当初の背景

ストレスと心身健康をつなぐ心理生物学的メカニズムの解明は応用健康科学の重要な課題である。世界のストレス研究では多種多様なバイオマーカーが応用されてきたが、分析的アプローチに適した特異的な身体機能のマーカーに比べると、心身の機能を統合し健康を総合的に反映する統合的マーカーはあまり一般的ではなかった。しかし、日常生活上の心理社会的ストレス、生活習慣、人格特性等の長期に持続する要因は、多様な適応生理過程を介して慢性的、蓄積的に健康を左右するのであり、中枢の統合機能を本質的に含む媒介過程を適切に評価する必要がある。すなわち、ストレス研究では分析と統合の両面を勘案し、それらの関係性を解明できるような新機軸の研究法が要請される。

最近、自律神経系、内分泌系、免疫系を横断的に捉えるアロスタシス概念が提唱され多くの成果を挙げてきた。アロスタシスの中長期的な変動、消耗、破綻はアロスタティック負荷と呼ばれるが、高名なマッカーサー加齢研究は、日常生活における慢性ストレスの蓄積がアロスタティック負荷を引き起こし、高齢者の死亡率および身体機能と認知機能の低下に顕著な影響を及ぼすことを実証して、世界のストレス研究の枠組みとストレス評価方法論に画期的な影響を及ぼした。

申請者は動脈硬化最早期の徴候である細小血管スティフネスと細小血管内皮機能を査定する血管健康査定法を考案してきたが、それらの簡易検査装置を完成させたことで、多施設共同研究が実現可能となった。本研究では、アロスタティック負荷モデルとその基準測度としての簡易血管健康検査を組み合わせることで、上述の分析と統合を兼ね備えた新機軸のストレス研究アプローチを開拓しようとする。

## 2. 研究の目的

慢性的に蓄積した生体内のストレス状態を総合的に評価するためのアロスタティック負荷概念を採用し、その医学的基準測度として簡易血管健康検査法を応用する、新しいストレス-健康研究パラダイムを提案する。そして、基礎と応用の両面にかかわる多様な応用健康科学的テーマに取り組む。すなわち、基礎研究では簡易のアロスタティック負荷評価法の妥当性を検証するとともに、簡易血管健康検査法の応用面においては、若年健常者の人格・ストレス認知およびライフスタイルの影響、高齢障害者の介護ストレスの評価、ならびに、生活習慣病予備軍の健康介入評価法としての有用性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)研究1：血管健康検査としての指動脈拡張能査定法における内皮機能検査 (FCR 法) の医学的妥当性の確認

指動脈反応性充血を末梢動脈トノメトリ

法で測定する血管内皮機能検査 (RH-PAT) が開発され、動脈硬化性疾患の早期診断に応用されてきた。本研究では糖尿病と高血圧患者 128 名 (男性 84 女性 44 名,  $60 \pm 11$  歳) の協力を得て、FCR 法と RH-PAT 法を同時測定した (図 1)。RH-PAT は左右第 2 指で Endo-PAT2000 (Itamar Medical Co.) により査定した。RH-PAT 指数 (FRHI) は、前腕部 5 分間駆血後の再灌流後 90 s からの 1 分間の平均脈動容積の駆血前からの倍率であり、非駆血の統制指における同倍率により規準化された。一方 FCR 法では、隣接の左右第 3 指で指部動脈コンプライアンス指数 (CI)、動脈血液量 (BV)、血圧を査定した。それらと FRHI の因果関係を共分散構造分析で調べた。

FCR 法は 2013 年に PCT 国際出願を済ませた。

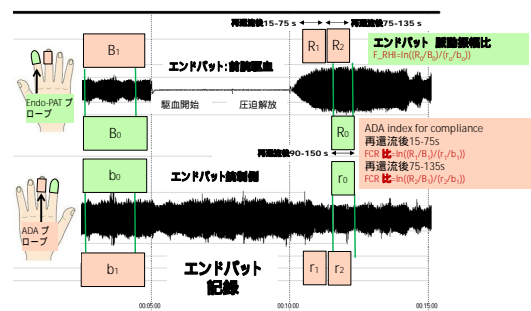


図1 RH-ADA法とエンドパット法の同時測定

## (2) 研究2：慢性ストレス関連要因としての人格特性と FCR 法の相関分析

健常青年女子 41 名 (研究 2-1: 札幌医科大学で実施)、健常青年男女 37 名 (研究 2-2: 久留米大学で実施)、および、老人介護職の成人男女 57 名 (研究 2-3: 別府大学で実施) において、慢性的ストレスと関連する心理社会的要因として人格特性と FCR 比の関係を調べた。身長、体重、肥満度 (BMI)、腹囲、腰囲、体脂肪率、食習慣・飲酒・運動習慣の生活調査、喫煙歴の有無を調査する。食習慣は食行動尺度 (EBS) により測定した。人格変数等は、怒りと敵意性、抑うつ、知覚されたストレス尺度を測定する。さらに、肯定的人格要因としてコヒアレンス感尺度、幸福感および楽観性を測定した。

## (3) 研究3：FCR 法の簡素化のための基礎研究 - FCR 両手法と片手法の比較

FCR 法 (片手法) では反応性充血を誘導するための駆血を前腕部で行う (両手法)。FCR 法を一層簡素化し、健康科学への応用を拡げるため、駆血を手指 (第 2 指) 基節部で実施する片手法を考案した。片手法での統制側の脈波測定は同側の第 4 指で行った。

健常青年 29 名を用いて FCR 両手法と片手法を比較した。

## (4) 研究4：FCR 法の簡素化のための連続法の考案

FCR 法において血圧測定の誤差を減少させ、

一心拍毎の連続的な検査を可能にする、FCR連続法を開発した。その原理については後述する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究1

RH-PAT 指数 (FRHI) と血行力学測度の因果関係を共分散構造分析によるパス解析で調べた結果、FRHI の増加は、再灌流後 15s から 75s における BV の増加、拡張期血圧 (DBP) の減少、CI の増加によって説明可能であった (GFI= .967, AGFI= .925, NFI = .957, CFI= .996, RMSEA= .028)。さらに、FRHI は駆血前ベースラインの CI、再灌流 15s から 75s における CI、および DBP の重回帰で予測できた (修正済み R<sup>2</sup>= .58) (図 2)。

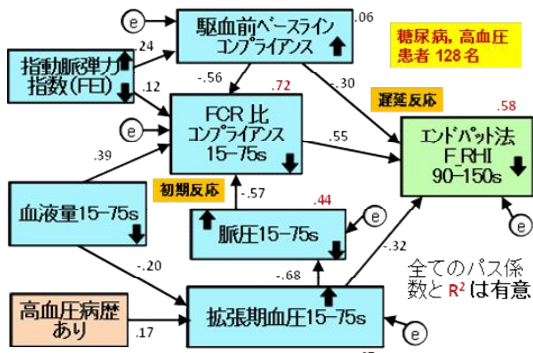


図2 エンドパット法を基準とするFCRの妥当化

##### (2) 研究2

研究 2-1: 再還流後最初の 2 ブロックのコンプライアンス比は、駆血前の検査指コンプライアンスベースライン値を調整した偏相関分析で、以下の質問紙査定と有意な偏相関を認めた (図 3)。

- ・負相関: STAXI 2 の「特性怒り」-.452, 「怒りの内部への表出 AXI」-.369, 敵意攻撃性 BAQ の「短気」-.392, 抑うつ (CESD) -.337。
- ・正相関: コヒアレンス SOC の「意味づけ」+.321, 「統制力」+.318, 「SOC 総合」+.342。

##### 研究 2-2:

指動脈弾性 (FEI) は肥満度 (BMI) と有意な負相関 (年齢・性・指血圧・喫煙を制御した偏相関) を示し、肥満により指動脈スティフネスが増すと示唆された。

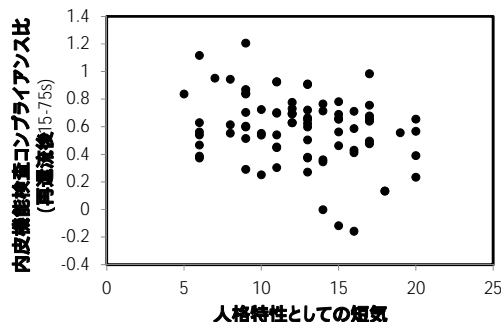


図3 短気で怒りっぽい、抑うつ的で、コヒアレンスの低い性格と内皮機能 (日々の生活で交感神経活動性の亢進が血管へのダメージを蓄積する?)

##### (3) 研究3

左 2 指基部の 5 分間 駆血前後での FCR 比の増加 (片手法) は、同時に行った反対側前腕部駆血前後の右 2 指 FCR 比 (両手法) に匹敵した。また片手法実施時に (左第 2 指基部の駆血), 統制指としての隣接する左 3・4 指には充血の波及を認めなかった。すなわち片手法は両手法と一致する可能性が強く示唆された (図 4)。

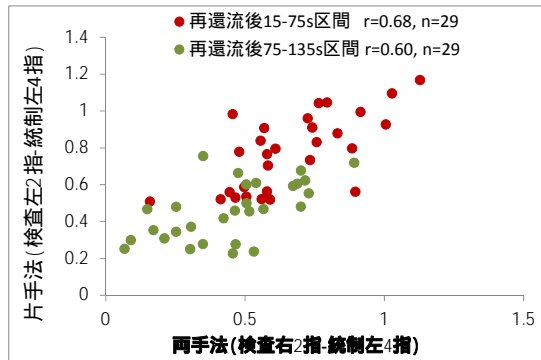


図4 両手法と片手法FCR比の相関散布図 (同時測定)

##### (4) 研究4 (FCR 連続法の原理の考案)

光電容積脈波から得られる規準化脈波容積 (NPV) と血液量 (BV) はそれぞれ V と V の定量指標だが、前腕駆血前に指クランプ圧を漸増させ一毎に BV と NPV を取得する。負の勾配をなす BV-NPV 回帰直線 (BN 線) 上の BV-NPV データ対の移動は経壁圧 (平均血圧 - クランプ圧) 依存だが、BN 線からの逸脱は血管トーン変動による。再還流時には一定のクランプ圧下で得た脈波について、任意拍の NPV と駆血前の NPV の差を NPV 指数 (NPVI), BV-NPV データ対から BN 線への垂線距離を距離指数 (DI) と定義し、統制側指での同値で基準化される。また、当該拍における駆血側と統制側それぞれの BV-NPV データ対間の直線距離を単純距離指数 (SI) と定義される。

本研究期間終了時において、FCR 連続法は特許出願を予定しているが、その実施例としての妥当性の検証は今後の課題として残された。

##### 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 16 件)

1. Horiguchi M, Tanaka G, Ogasawara H, Maruyama R. Validation and gender-based comparison of the eating behavior scale for Japanese young adults. *Psychology*, 2014, 5, 2173-2179. <http://dx.doi.org/10.4236/psych.2014.519219> (査読有)
2. Okamura H, Kinoshita M, Saito H, Kanda H, Iwata S, Iwata O, Saikusa M, Maeno Y, Matsuishi T, & Iwata O. Non-invasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: Utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2014,

- 99 (10), E2020-2024. DOI: 10.1210/jc.2014-2009 (査読有)
3. Sugaya N, Izawa S, Yamamo R, Ogawa N, Yajima J, Okamura H, Horiuchi S, Tsuda A, Nomura S.: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol increases after awakening in healthy young adults. *Psychophysiology*. 2014, in press. DOI: 10.1111/psyp.12330 (査読有)
  4. Miyake, M., Kirisako, T., Kokubo, T., Miura, Y., Morishita, K., Okamura, H., Tsuda, A. (2014). Randomised controlled trial of the effects of L-ornithine on stress markers and sleep quality in healthy workers *Nutrition Journal* 2014, 2014, 13(53). doi: 10.1186/1475-2891-13-53
  5. 岡村尚昌, 三原健吾, 矢島潤平, 津田 彰 心理社会的ストレスの精神神経内分泌免疫学的アプローチ *ストレス科学*, 2014, 29, 29-44. (査読有)
  6. 外山浩之, 矢島潤平, 小野田杏里沙: 情動知能が急性ストレス場面における心理生物学的ストレス反応に及ぼす影響 *行動科学* 2014, 52: 109-124 (査読有)
  7. Shibuya I, Nagamitsu S, Okamura H, Ozono S, Chiba H, Ohya T, Yamashita Y & Matsuishi T. : High correlation between salivary cortisol awakening response and the psychometric profiles of healthy children. *BioPsychoSocial Medicine*. 2014, 8(9). doi:10.1186/1751-0759-8-9
  8. Muramoto A., Matsushita M., Kato A., Yamamoto N., Koike G., Nakamura M., Numata T., Tamakoshi A., Tsushita K. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 2014, 8(5):e466-75. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.003. (査読有)
  9. 柳川真美, 樋口慶亮, 松原建史, 沼田信, 種田潔, 酒井由美子, 小池城司, 進藤宗洋 アロマトリー式を用いた一般成人有経女性に身体部位別の骨塩量の評価基準値と有用性の検証 *体力科学* 63(2): 259-267, 2014 doi.org/10.7600/jspfsm.63.259 (査読有)
  10. 出口美華, 松原建史, 酒井由美子, 小池城司 問診票からの身体活動レベル, 運動量と肥満, 低体力, 冠動脈疾患危険因子との関連性 *健康支援* 16: 1-11, 2014
  11. 加藤有一, 澤田幸展 ストレス回復機能の新しい評価方法 *行動科学* 第52巻第1号 57-65.
  12. 矢島潤平, 外山浩之, 小野田杏里沙 感情抑圧傾向が心理生物学的ストレス反応性に及ぼす影響. *別府大学大学院紀要* 2013, 15:97-106 査読有
  13. 外山浩之, 矢島潤平, 小野田杏里沙 情動知能が急性ストレス場面における心理生物学的ストレス反応に及ぼす影響 *行動科学* 52巻 2014 109-124 査読有
  14. 伏島あゆみ, 津田 彰, 田中芳幸, 岡村尚昌, 矢島潤平, 上田幸彦, 村田 伸, 津田茂子: ストレスマネジメント行動変容ステージの移行による主観的ウェルビーイング *ストレスマネジメント研究*, 2013, 9, 37-48. (査読有)
  15. Iwata O, Okamura O, Saitou H, Saikusa M, Kanda H, Eshima N, Iwata S, Maeno Y, & Matsuishi T. Diurnal cortisol changes in newborn infants suggesting entrainment of peripheral circadian clock in utero and at birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(1), E25-E32. (査読有)
  16. Horiuchi S., Tsuda A., Toyoshima N., Aoki S., Sakano Y. Association of Increased Levels of Happiness with Reduced Levels of Tension and Anxiety After Mental Stress Testing in Japanese College Students, Scientific Research Publishing, *Psychology*, 4(9),682-687. 2013年9月
- [学会発表](計28件)
1. 田中豪一. 慢性・蓄積ストレスに修飾される血管健康評価法の紹介 *日本健康支援学会* 2015年3月7-8日 福岡市
  2. 田中豪一, 古本智夫, 加藤有一. 血管内皮機能測定としての指動脈反応性充血反応の血行力学分析. *第71回日本循環器心身医学会* 2014 11/22-23北海道大学
  3. 田中豪一. 慢性・蓄積ストレスの心理生理学的評価法 慢性ストレス研究パラダイムとその妥当性検証に役立つ生理心理学 [公募シンポジウム: ストレス研究における生理心理学の意義] *日本心理学会第78回大会発表論文集* 2014, SS-036. [招待講演] 9/10-12 同志社大学
  4. Tanaka G., Furumoto T, Kato Y. Hemodynamic correlates of the finger arterial hyperemia as a measure of endothelial function. *13th International Congress of Behavioral Medicine*. 2014. 8/20-23 Suppl P37. (査読有)
  5. Kato Y., Michizuka M, Tanaka G., and Sawada Y. Biological recovery function after stress is related with the interaction of negative and positive affect. *13th International Congress of Behavioral Medicine*. 2014. Suppl P34. (査読有)
  6. Okamura H., Tsuda A., Yajima J. The effect of camphor essential oil that promotes the recovery process from the psychobiological stress responses induced by mental stress testing. *28th Conference of the European Health Psychology Society* 2014.8.26-30(University of Innsbruck, Austria)
  7. Yajima J., Iwanaga H, Okamura H., Tsuda A. Relationship between happiness and the psychobiological stress response. *28th Conference of the European Health Psychology Society* 2014.8.26-30(University of Innsbruck, Austria)
  8. Mihara K, Tsuda A, Okamura H., Yajima J. Personal growth and psychobiological stress responses to acute laboratory stress. *28th Conference of the European Health Psychology Society* 2014.8.26-30(University of Innsbruck, Austria)
  9. 岡村尚昌, 津田 彰, 安納信子, 稲永和豊 ヤマブシタケ摂取が女子大学生の睡眠及び主観的健康感に与える影響性の検討: パイロットスタディ. *第16回日本健康支援学会年次学術集会* (福岡, 3/7-8)
  10. 三原健吾, 津田 彰, 岡村尚昌, 矢田幸博, 矢島潤平 天然クスノキ精油の香りに対する嗜好性が前頭前野部血流動態に及ぼす影響. *第16回日本健康支援学会年次学術集会* (福岡, 3/7-8)



11. 矢島潤平,岡村尚昌 大学生の喫煙習慣が心理生物学的ストレス反応に及ぼす影響. **日本心理学会第78回大会**2014.9.10-12(同志社大学,京都)
12. Tsuda A (招待・基調講演) (2014): Psychological well-being and cortisol awakening response on weekday and weekend in Japanese working women. **The 1st International Conference on Positive Psychology and Well-being**, Suzhou, China 8月
13. Tsuda A (招待・基調講演) (2014): Biopsychosocial approaches to stress and well-being: Recent progress. **The 2nd International Conference on Psychology and Health**, Beijing 11月
14. Tanaka G, Kato Y, Okamura H, Yajima J, Tsuda A.: Chronic psychosocial stress mediators to the vascular health in different age groups of healthy young men **The 5th International Conference of Indigenous and Cultural Psychology** (INVITED SYMPOSIUM: Bio-Psycho-Social Approaches to Stress and Health: Experimental and Interventional Studies in Japan), 2014. [招待講演]
15. Tanaka G, Kato Y, Matsumura K, Horiguchi M. The association between chronic psychosocial stress, allostatic load, and vascular health in asymptomatic young men. 53rd Annual Meeting, Society for Psychophysiological Research, **Psychophysiology**, 2013, 50(Suppl1), S116. (査読有)
16. 田中豪一・加藤有一・堀口雅美・岡村尚昌・矢島潤平・津田 彰 慢性蓄積ストレスとしてのアロスタティック負荷:健康青年男性における心理社会的影響と血管健康基準による妥当化 **日本心理学会第77回大会発表論文集** 2013年 9/10-12 北海道大学
17. 田中豪一・加藤有一・岡村尚昌・堀口雅美 アロスタティック負荷の基準測度としての指細小動脈スティフネス指数 **日本生理心理学会第31回大会** 2013.5.18-5.19 福井市
18. 加藤有一. レジリエンスの生理機能とポジティブ性格特性 日本生理心理学会第31回大会(福井)2013年5月18日(土). **生理心理学と精神生理学** 2013; 31(2): P 63 [招待講演]
19. 加藤有一. 抗ストレス効果を科学する. **日本心理学会第77回大会**(札幌).2013年9月19日(木). (招待講演).
20. 加藤有一. 精神ストレス負荷時アロスタシス機能とポジティブ性格特性. **行動科学会 第29回ウィンターカンファレンス2013 in Beppu**. 2013年 3/21(木)~3/22(金). [招待講演]
21. 岡村尚昌 唾液中バイオマーカーを用いた健康心理学的研究[シンポジウム:抗ストレス効果を科学する], **日本心理学会76回大会**, 2013. 招待講演
22. Okamura H, Tsuda A, Yajima J. The relationship between perceived happiness and cortisol awakening responses on workdays and weekends. [Symposium: Bio-Psycho-Social Approaches to Stress and Health: Experimental and Interventional Studies in Japan] **The 5th International Asian Association of Indigenous and Cultural Psychology Conference**, 2013, Invited Symposium
23. 岡村尚昌,津田 彰, 矢島潤平 精神神経内分泌免疫学的アプローチによる心理社会的ストレス要因の解明 [シンポジウム:社会に貢献できる心理生物学的研究], **第29日本ストレス学会学術総会**, 2013. 招待講演
24. Yajima J, Tsuda A, Okamura H. Relationship between the psychobiological stress response and the Happiness **The Fifth International AAI CP Conference** Surakarta, Indonesia, January 10-12, 2014
25. 矢島潤平,岡村尚昌,津田 彰,岩永 弘 主観的幸福感と心理生物学的ストレス反応との関連性 **日本ストレス学会** 11月8-9日 徳島大学
26. 岩永 弘,矢島潤平 主観的幸福感は急性ストレス条件下の心拍反応に影響する **日本心理学会** 9月19-21日 札幌コンベンションセンター
27. 矢島潤平,岡村尚昌 喫煙習慣と起床時コルチゾール反応との関連性 **日本心理学会** 9月19-21日 札幌コンベンションセンター
28. 甲斐みゆき,矢島潤平,岩永 弘 楽観的傾向が実験室場面での急性ストレス課題における心理生物学的ストレス反応に及ぼす影響 **日本心理学会** 9月19-21日 札幌コンベンションセンター

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:指細小動脈拡張能検査方法,指細小動脈拡張能検査装置および指細小動脈拡張能検査プログラム

発明者:田中豪一

権利者:北海道公立大学法人札幌医科大学

種類:特許

番号:PCT/JP2013/77103

出願年月日:2013/10/4

国内外の別:外国

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 豪一 (TANAKA GOHICHI)

札幌医科大学・医療人育成センター・

准教授

研究者番号:10167497

(2)研究分担者

加藤 有一 (KATO YUICHI)

札幌医科大学・医療人育成センター・助教

研究者番号:90363689

岡村 尚昌 (OKAMURA HISAYOSHI)

久留米大学・高次脳疾患研究所・助教

研究者番号:00454918

津田 彰 (TSUDA AKIRA)

久留米大学・文学部・教授

研究者番号:40150817

矢島 潤平 (YAJIMA JYUNPEI)

大分大学・文学部・准教授

研究者番号:30342421

小池 城司 (KOIKE JYUJII)

九州大学・医学研究院・研究員

研究者番号:90325522