

機関番号：37125

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500638

研究課題名 (和文) メンタルヘルスとメタボリックシンドロームとの関連—血清 BDNF と身体活動の役割

研究課題名 (英文) Association between mental health and metabolic syndrome—from the viewpoint of the role of the serum brain-derived neurotrophic and physical activity

研究代表者

西地 令子 (NISHICHI REIKO)

聖マリア学院大学・看護学部・講師

研究者番号：30413636

研究成果の概要 (和文) : 今回の研究において、睡眠障害とメタボリックシンドローム因子 (MetS 因子) との間に正の関連性が認められた。ベースラインでは、睡眠障害と MetS 因子数とは双方において約 2 倍の保有リスクが観察された。さらに、2 年間のフォローアップにおいて、MetS 因子を 2 つ以上保有者は 1 つ以下の保有者と比較して、睡眠障害発症のリスクが約 2.5 倍であった。一方、睡眠障害は MetS 因子の発症リスクとはならなかった。

また、血清 BDNF レベルは、女性が男性よりも有意に低かった。さらに、身体活動と血清 BDNF との関連性においても、男性においては血清 BDNF レベルと身体活動との間に正の関連性が認められたが、女性においては観察されなかった。一方、女性において睡眠障害における PSQI 得点との有意な負の相関関係が認められ、女性における睡眠障害保有者は非保有者に比較して血清 BDNF が有意に低かった。しかし、男性においてはその差は認められなかった。

本研究結果において、MetS は睡眠障害のリスクとなる可能性を示した。さらに、睡眠障害と MetS の有病率には性差があることに、BDNF のメカニズムにおける役割があることも示唆された。

研究成果の概要 (英文) : The results of the present study show an evident association between dyssomnia and metabolic syndrome (MetS). We found a positive association between dyssomnia and MetS factors on the baseline. Additionally, a 2 year the follow up study revealed that MetS factors increased the risk of the developing dyssomnia (2+ vs. 0-1, RR=2.55, 95% CI= 1.43-4.55), while dyssomnia failed to increase the risk of developing MetS factors. On the other hand, the serum BDNF level was lower in the females than those in the males. Furthermore, the serum BDNF level was positively associated with physical activity in the males while there were no meaningful association between these two factors in the female. In contrast, a positive association between the serum BDNF and the PSQI scores was found only in females but not in males. In addition, the serum BDNF was lower in the dyssomnia group than in non-dyssomnia group among females, while there was no meaningful association between the serum BDNF and dyssomnia in the males. These findings suggest that MetS may be a risk factor for dyssomnia. In addition, the prevalence of dyssomnia is different between sexes, which suggest that the role of BDNF on dyssomnia may be differ between sexes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野： 総合領域 健康・スポーツ科学

科研費の分科・細目： 応用健康科学

キーワード： メンタルヘルス、脳由来神経栄養因子、メタボリックシンドローム

(1) 近年、我が国の健康課題は、2つの重要な健康課題を抱えている。

第1は、生活習慣病予防対策である。我が国の生活習慣病対策の中心である、メタボリックシンドローム (Metabolic syndrome: MetS) は、平成20年度国民健康栄養調査によると、20歳以上の男性においてはMetS群が25.3%、予備群21.9%、女性はMetS群が10.6%、予備群8.3%であり、依然として高い比率を示している (平成20年度国民健康栄養調査)。さらに、MetSの主要因子として内臓肥満、糖代謝異常、脂質代謝異常、血圧高値があげられるが、この中で、その主要因である糖代謝異常においては、平成19年の国民健康栄養調査の結果、年齢階級別の20歳以上人口 (全体約1億400万人) を乗じて推計したところ、糖尿病が強く疑われる人は約890万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると約2,210万人と推計されている (厚生統計協会、2007)。その推計数は平成19年においては平成9年に比較して1.6倍にも昇っている。特に、日本人は体質的に糖代謝能が欧米に比較して低いことが明らかにされており、今後、MetSと共に生活習慣病対策の要になることは必至である。

第2は、わが国においてもメンタルヘルス障害は、自殺者数の増加や職場でのメンタルヘルス悪化等、重要な健康課題の1つになっている。厚生労働省の患者調査によると、精神障害や行動の問題で医療機関を受診している人は、近年増加傾向を示し、平成17年の患者推計調査では受療率 (人口10万対) は431である。その中でも、特に気分障害 (うつ病など) の増加が目立っており、その受療率 (人口10万対) は、平成8年の48が平成17年には82と倍増している (厚生統計協会、2007)。

さらに、厚生労働省の人口動態統計による自殺死亡数の推移は、戦後増減を繰り返しながらも増加傾向を示し、平成10年には3万人を超え、それ以来はほぼ同水準で推移している。平成17年における自殺死亡者数は30,553人で、死亡率 (10万対) は24.2、死因の第6位となっている (2)。多くの研究により、自殺とうつ病及びうつ症状との関連性が実証され、うつ病やうつ症状などが自殺行動につながることから、これらの早期の解決が望まれている。

一方、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) は、うつや自殺との関連性があることは多くの研究によって示唆されている。近年の研究において、

うつ病やうつ症状において血清 BDNF が低いことが報告されている (Karege 2002, Shimizu 2003, Lang 2004)。はメンタルヘルスのさらに、近年の研究によって、糖代謝や運動との関連性も報告されている (7)–(8)。しかし、そのメカニズムは明らかになっていない。

(2) 睡眠障害は、一般的な健康問題であるが、多くの疫学的研究によって、その性差が確認されている (Liu X 2000, Wallander 2007)。しかし、そのメカニズムは詳細になっていない。一方、うつのメカニズムの1つ考えられている BDNF の mRNA 発現や血中 BDNF には性差が確認されている。さらに、REM 睡眠を断眠することによってラットの脳内の BDNF が減少することが報告されている (Sei H 2000)、一方では一時の断眠がラットの海馬の BDNF が増加し睡眠後に回復する報告もあり (Fujihara 2003)、一致した結果が得られていない。さらに、ヒトにおける睡眠障害と血中 BDNF との関連性は明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

(1) メンタルヘルスとメタボリックシンドロームとの関連性において、脳由来神経栄養因子や運動観点から検証することを目的とする

(2) したがって、今回の研究において、睡眠障害と血清 BDNF との関係性とその性差を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)

### 【研究対象者と研究期間】

平成21年1月～平成23年3月において C 企業の20歳以上の職員400人を対象者として調査を行った。345人が研究に参加し、参加率は86.2%であった。倫理的配慮として、本研究は聖マリア学院大学倫理委員会の承認を得て、口頭及び書面で説明し同意を得た者を対象とした。

### 【調査内容】

身体検査項目：①基礎プロフィール—年齢、性、身体計測 (身長、体重、腹囲)、既往歴、現病歴、生活習慣調査、②血液一般検査 (CBC、血糖値、HbA1C、TC、HDL-C、TG、LDL-C 等) ③インスリン濃度 HOMA-R、④血中アディポサイトカイン検査、アディポネクチン、レジスチン、⑤血清 BDNF 検査、血中コルチゾール検査

心理検査：①GHQ 質問票、②日本版 CESD 検査、

③ピッツバーグの睡眠評価表、④職業性簡易ストレス尺度検査、⑤SOC評価表  
生活習慣調査：①運動習慣の有無と身体活動量

【統計解析手法】

HOMAIRはFBSと空腹時血漿インスリンから算出した。さらに、我が国MetS診断基準に準じて、肥満：BMIを使用（BMI $\geq$ 25）、糖代謝異常：FBS $\geq$ 110またはHbA1C $\geq$ 5.5あるいは糖尿病治療、脂質代謝異常：TG $\geq$ 150またはHDL $<$ 40あるいは脂質異常治療に加え、血圧異常：収縮期血圧 $\geq$ 140または拡張期血圧 $\geq$ 85または高血圧治療として各因子の判定を行った。さらに、血清BDNFは全体、男女別のグループ毎に2等分し、それぞれを「高レベル」、「低レベル」として比較して分析を行った。

統計分析においては、出現率の差は $\chi^2$ 乗検定を行い、平均値の差はt検定を使用して検定を行った。相関関係は、ピアソンの相関係数で算出した。オッズ比の算出は、多変量回帰分析に因子を強制投入し、年齢調整及び多変量調整オッズ比を算出した。

すべての解析は、PASW Statistics version18.0を使用して行った。すべての統計的有意な差は $p < 0.05$ とした。

(2) 研究方法は(1)と同様

4. 研究成果

(1)の1メンタルヘルスの状態とMetSとの関連性の差異

①対象者の特性

ベースラインにおいて参加者のうち、調査が完了した者342人（age:40.1 $\pm$ 10.5,男性:203,女性:139）ベースラインにおける分析対象者とし、その特性を表1に示した。ベースラインでのGHQ総スコアの平均点は4.9（ $\pm$ 5.0）点、精神的康度不良は105人（23.8%）であり、PSQI総スコアの平均点は4.9（ $\pm$ 5.0）点、睡眠障害は112人（25.3%）、CESD総スコアの平均点は10.7（ $\pm$ 7.1）7点、うつ傾向は71人（16.1%）が観察された。

一方、MetS因子数結果においては、因子を持たない者が183人（53.5%）、1つが73人（21.9%）、2つが51人（14.9%）、3つ以上が35人（10.2%）で、男女においてその比率に有意な差がみられた（表2参照）。MetS因子数別のHOMAIRと血清BDNFの平均の差を図1に示した。HOMAIRと血清BDNFはMetS因子数増加毎に高くなる傾向を示した。

②メンタルヘルス状態とMetS関連項目の差異

精神的康度不良及びうつ傾向の有無における、MetS関連項目-年齢、喫煙の有無、運動の有無、BMI、血圧、HDL-C、LDL-C、TG、FBS、HbA1C、HOMAIR、血清Adiponectin、血中BDNF、

表1 ベースラインにおける対象者の特性

		n=342	
性別(男性/女性)		203/139	
年齢		40.6 $\pm$ 10.5	
喫煙有		103 ( 30.1%)	
運動有		127 ( 37.1%)	
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22.6 $\pm$ 3.6	
最高血圧	mmHg	128.7 $\pm$ 17.6	
最低血圧	mmHg	79.5 $\pm$ 12.9	
総コレステロール	mg/dL	211.6 $\pm$ 33.3	
HDLコレステロール	mg/dL	66.3 $\pm$ 15.9	
LDLコレステロール	mg/dL	119.7 $\pm$ 28.4	
中性脂肪	mg/dL	105.3 $\pm$ 75.4	
FBS	mg/dL	97.0 $\pm$ 18.5	
HbA1C		4.81 $\pm$ 0.60	
HOMAIR		1.85 $\pm$ 1.99	
血清Adiponectin	ng/ml	10.14 $\pm$ 7.29	
血清BDNF		12.05 $\pm$ 3.85	
血中コレチゾール		12.28 $\pm$ 4.52	
MetS因子数		0.9 $\pm$ 1.1	
GHQ得点		4.9 $\pm$ 4.9	
PSQIG得点		4.9 $\pm$ 2.4	
CESD得点		10.7 $\pm$ 7.1	

※平均値 $\pm$ 標準偏差(SD)

表2 MetS因子の保有状況(年齢、男女別)

		n=342	
MetS因子数	人数	年齢	男女
0	183 ( 53.5%)	35.5 $\pm$ 8.6	73 ( 36.0%) 110 ( 79.1%)***
1	73 ( 2.2%)	44.4 $\pm$ 10.2	55 ( 27.1%) 18 ( 12.9%)***
2	52 ( 1.6%)	44.2 $\pm$ 9.3	42 ( 20.7%) 9 ( 6.5%)***
3以上	34 ( 9.9%)	48.5 $\pm$ 9.9	33 ( 16.3%) 2 ( 1.4%)***

\*\*\* $p < 0.001$  ※平均値 $\pm$ 標準偏差(SD)

コレチゾール等-の平均値を比較した(表なし)。精神的不良とうつ傾向の保有者は、非保有者に比較して、年齢が有意に低かったが、その他の項目においては、有意な差は認められなかった( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。また、MetS因子別では、肥満、血圧異常、脂質代謝、糖代謝異常の各因子別及び因子数においては、精神的康度不良、睡眠障害、うつ傾向の有無に

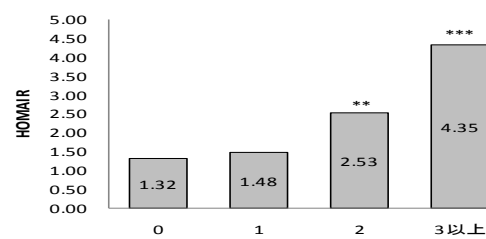


図1-1 MetS因子数別HOMAIR

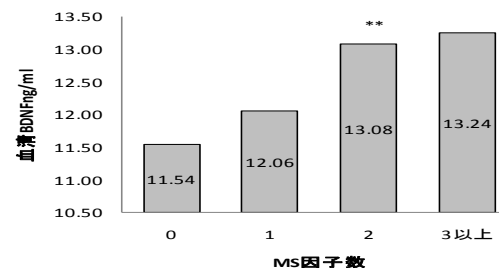


図1-2 MetS因子数別血清BDNF

\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

※平均値の差は0に比較(T検定)

n=342

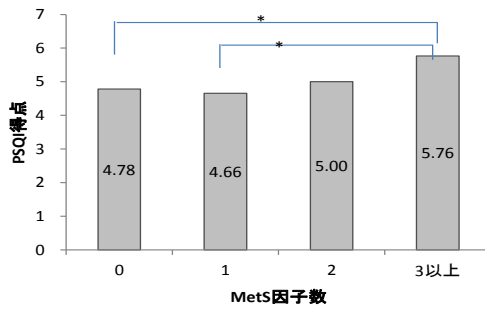


図2 MetS別PSQI得点 \*p<0.05

よってその保有率に差は観察されなかった。しかし、年齢補正後の MetS 因子数では、精神的康度不良及びうつ傾向保有者は非保有者に比較して有意に低い結果を得た (p<0.05, p<0.01, 図なし)。

一方、睡眠障害においては、MetS 関連項目、年齢補正後の MetS 因子数共に有意な差は認められなかった。また、睡眠障害と MetS 因子数との有意な相関関係は認められなかったものの、MetS 因子数別の有意な差が観察された。MetS 因子数が 0 と 1 つの保有者に比較し 3 つ以上の者は有意に PSQI 得点が高いことが観察された (図 2 参照)。

以上の結果から、精神的康度不良やうつ傾向と MetS、睡眠障害と MetS との関連において差異があることが示された。

(1) の 2 睡眠障害と MetS 因子との関連性  
①ベースラインにおける睡眠障害と MetS 因子との関連

ベースラインにおける、Mets 因子数別の睡眠障害の保有リスク

表3 ベースラインにおけるMetS因子数別の睡眠障害の保有リスク n=342

MetS因子数	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)		多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)	
	人数	Ref	OR	95%CI
0	183	Ref	Ref	
1	73	1.03 ( 0.54 - 1.95 )	0.82	( 0.40 - 1.66 )
2	51	1.76 ( 0.89 - 3.50 )	1.58	( 0.75 - 3.36 )
3以上	35	2.28 ( 1.01 - 5.16 )	2.01	( 0.82 - 4.90 )
MetS因子数2分				
1つ以下	256	Ref	Ref	
2つ以上	86	1.92 ( 1.11 - 3.33 )	1.90	( 1.05 - 3.44 )

※多変量調整オッズ比: 性、年齢、Mets因子数2分、うつ傾向有無を強制投入して算出

表4ベースラインにおける睡眠障害等のMetS因子2つ以上保有リ

表4ベースラインにおける睡眠障害等のMetS因子2つ以上保有リスク n=342

	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)		多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)	
	人数	Ref	OR	95%CI
性				
女性	139	Ref	Ref	
男性	203	5.20 ( 2.59 - 10.43 )	4.97	( 2.47 - 10.02 )
睡眠障害				
正常	230	Ref	Ref	
睡眠障害	112	1.98 ( 1.15 - 3.43 )	2.05	( 1.13 - 3.72 )
うつ傾向				
正常	271	Ref	Ref	
うつ傾向	71	1.20 ( 0.61 - 2.33 )	0.68	( 0.36 - 1.30 )

※多変量調整オッズ比: 性、年齢、睡眠障害、うつ傾向有無を強制投入して算出

表5 睡眠障害等のMetS因子2つ以上のリスク

表5 睡眠障害等のMetS因子2つ以上のリスク n=297

MetS因子数2分	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)		多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)	
	人数	Ref	OR	95%CI
1つ以下	225	Ref	Ref	
2つ以上	72	2.55 ( 1.43 - 4.55 )	2.59	( 1.39 - 4.85 )

※多変量調整オッズ比: 性、年齢、睡眠障害、うつ傾向有無を強制投入して算出

睡眠障害の保有するリスクを表 3 に示した。年齢補正後のリスクを算出すると、Mets 因子数 3 つ以上 (OR=2.28) では因子数 0 に比べ、Mets 因子数 2 つ以上 (OR=1.92) では因子数 1 つ以下に比べ、有意な保有リスクの上昇が認められた。さらに、Mets 因子数 2 つ以上では因子数 1 つ以下に比べ、多変量解析後もリスク (OR=1.90) の上昇は有意であった。

一方、Mets 因子数が 2 つ以上の者のリスクとして、睡眠障害 (OR=2.05) が非睡眠障害と比較して有意なリスクが認められた。さらに、Mets 因子数が 2 つ以上の者は 1 つ以上に比較して、PSQI スコアの総得点だけでなく、下位項目の入眠困難及び睡眠持続困難の得点が有意に高かった (p<0.05) (表なし)。

②睡眠障害と血清 BDNF との関連

睡眠障害と血清 BDNF レベルの関連性において、年齢、性、MetS 因子数で補正後に睡眠障害の保有するリスクを算出すると、血清 BDNF が 1 ng/mL 上昇に下がることが観察された (OR=0.94 [95%CI: 0.88-0.99]) (表なし)。さらに、血清 BDNF 高 BDNF レベル群と低 BDNF 群に 2 等分したリスクを同様に算出した。その結果、低 BDNF 群は高 BDNF レベル群に比較して睡眠障害を保有するリスクが高かった (OR=1.62 [95%CI: 1.01-2.60]) (表なし)。

③フォローアップにおける睡眠障害と MetS の発症リスク 2 年間のフォローアップ調査において (n=297)、ベースラインにおいて MetS 因子数 2 つ以上は 1 つ以下に比較して、2 年目の睡眠障害の発症リスクが観察された (OR=2.55 [95%CI: 1.43-4.55]) (表 6 参照)。しかし、ベースラインにおいて睡眠障害を保有者は、MetS 因子の増加において非保有者との有意な差は認められなかった。

【結論】以上の成績から、睡眠障害は Mets 因子 2 つ以上のリスクであることが示唆された。しかし、これらのメカニズムは不明であり、今後の課題として残された。

(1) の 3 血清 BDNF と身体活動の関連性

ベースラインにおいて、運動の有無における MetS 因子数や血清 BDNF においては差が認められなかった。フォローアップにおいて、活動計を使用して身体活動量を測定し、MetS 因子 2 つ以上のリスクとして、生活活動エクササイズ (OR=0.47Ex [95%CI: 0.27-0.80])、エクササイズ計 (OR=0.809/Ex [95%CI: 1.43-4.55]) で有意なリスクが観察された (表なし)。

さらに、男性のエクササイズ計においては、血清 BDNF が高レベルになる有意なオッズ比が観察された (OR=1.26/Ex[95 % CI : 1.04-1.53])。一方、女性においては、身体活動項目と血清 BDNF には関連性が認められなかった (表なし)。

【結論】身体活動による血清 BDNF への影響において性差があることが示唆された。

## (2) 女性の睡眠障害と血清 BDNF と関連

女性は男性に比較して血清 BDNF が有意に低かった ( $p < 0.001$ ) (図3参照)。

さらに、女性の血清 BDNF は、PSQI スコアと負の相関関係 ( $r = -0.233, p < 0.01$ ) が認められた。一方、男性においては両者に有意な相関関係が認められなかった (表なし)。

また、睡眠障害の有無において、女性では、睡眠障害保有者は非保有者に比較して、血清 BDNF が有意に低かった ( $p < 0.001$ )。さらに、女性の低血清 BDNF レベル群は高レベル群に比較して、年齢、うつ傾向を調整した睡眠障害保有のオッズ比は、4.18 (95%CI : 1.88-9.31) であった。これらは、肥満、血圧異常、糖・脂質代謝異常を調整後も変わらなかった。

一方、男性においては、睡眠障害と血清 BDNF との間に有意な関連性は認められなかった。

【結論】睡眠障害と血清 BDNF との関連性が示唆された。特に、女性においては男性より血清 BDNF が低い傾向があり、睡眠障害にお

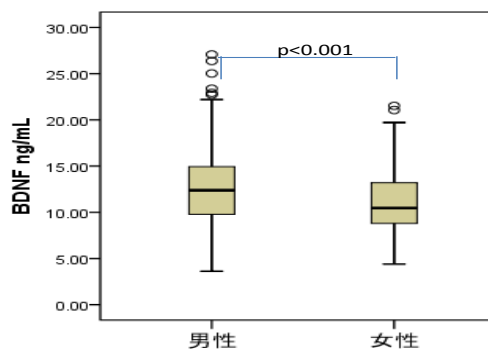


図3 血清BDNFの性差

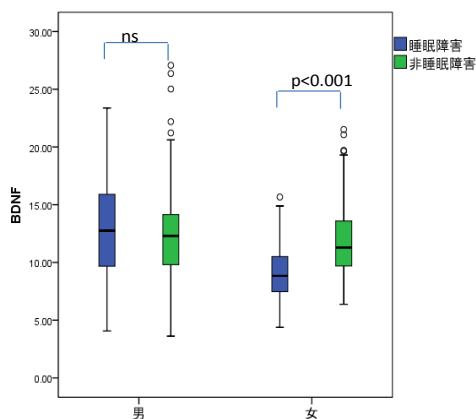


図4 睡眠障害による血清BDNF(男女別)

表6 血清BDNFレベルによる睡眠障害保有リスク(男女別)

		血清BDNF	
		年齢調整オッズ比	多変量調整オッズ比
		odds rate	odds rate
		(95%CI)	(95%CI)
<b>全体 n=242</b>			
高BDNFレベル	172	reference	reference
低BDNFレベル	172	1.44	1.47
		( 0.91 - 2.26 )	( 1.16 - 3.72 )
<b>男性 n=203</b>			
高BDNFレベル	101	reference	reference
低BDNFレベル	101	1.17	1.18
		( 0.65 - 2.08 )	( 0.64 - 2.20 )
<b>女性 n=139</b>			
高BDNFレベル	70	reference	reference
低BDNFレベル	70	4.33	3.71
		( 1.94 - 9.66 )	( 1.61 - ##### )

※多変量調整オッズ比:性、年齢、MetS因子、うつ傾向の有無を調整して

いて低血清 BDNF のリスクが高いが、男性における関連性は明確ではなかった。これらの研究結果は、睡眠障害有病率の性差に血清 BDNF が関連することを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計4件)

- ① 西地令子、鷺尾昌一、野藤 悠、熊谷秋三、睡眠障害とメタボリックシンドローム因子との関連、第47回日本循環器予防学会、2011年6月4日、パピヨン24ガスホール(福岡県)
- ② 野藤 悠、山下幸子、岸本裕代、松尾恵理、大島秀武、西地令子、熊谷秋三、勤労者における身体活動量とうつ症状との関連性、第21回日本疫学学会、2011年1月21日、かでの2.7(北海道)
- ③ Shuzo Kumagai, Yu Nofujil, Masataka Suwa, Masahiko Moriyama, Reiko Nishichi, Hiroyo Kishimoto, Sachiko Yamashita, Haruka Sasaki :Serum BDNF predicts the prevalence of dyslipidemia in Japanese healthy adults: a cross sectional study, 国際内臓肥満学会, Buenos Aires, 2011.
- ④ 西地令子、鷺尾昌一、熊谷秋三、勤労者におけるメタボリックシンドロームと睡眠障害の関連性について、第69回日本公衆衛生学会、2010年10月27日、東京国際フォーラム(東京)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西地 令子 (NISHICHI REIKO)

聖マリア学院大学・看護学部・講師

研究者番号: 30413636

### (2) 研究分担者

熊谷 秋三 (KUMAGAI SHUZO)

九州大学・健康科学センター・教授

研究者番号：80145193

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

鷺尾 昌一 (WASHIO MASAKAZU)

聖マリア学院大学・看護学部・教授

研究者番号：70347160

野藤 悠 (NOFUZI HARUKA)

財団法人循環器研究振興財団リサーチ・レジ  
デント