

平成 31 年 5 月 1 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01718

研究課題名(和文)生活習慣病のリスクを予測する精神ストレスマーカーの疫学的検討

研究課題名(英文) Epidemiological study of mental stress markers to predict the risk of lifestyle-related diseases

研究代表者

島ノ江 千里 (Shimano, Chisato)

佐賀大学・医学部・特任准教授

研究者番号：10734064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：12000名の一般住民を対象に、自覚ストレスと関連するバイオマーカーを検討した。横断研究で見つけた自覚ストレスと炎症マーカー(C-reactive protein)の予期しない負の関連は5年後の縦断的な解析でも支持されたが、ストレス対処行動などのストレス防御因子の縮小により、この関連は変化していた。一方、自覚ストレスが高いと遺伝子が損傷される過程で生成される8-ヒドロキシデオキシグアノシンの尿中濃度は高く、精神ストレスが酸化ストレスを介して疾患と関連する仮説は支持された。したがって、心理ストレスが炎症を悪化させ疾患にリンクするという仮説には一部矛盾があり、さらに詳細な検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、精神ストレスと疾患が関連するメカニズムに、酸化ストレスによる遺伝子損傷が関与している可能性を見つけた。一方、自覚ストレスが炎症を悪化させ疾患に関与するという従来の考え方に一部矛盾がある可能性も示されたことから、心理ストレスを感じる事は、必ずしも生体への悪影響ばかりではなく、ストレス対処行動や社会的支援の欠落などにより、ストレスと炎症の関連が異なっているのかもしれない。大規模な一般住民において、これらのストレス防御因子が疾患を予防する可能性をバイオマーカーにより示した本成果は、精神的不健康による疾患予測マーカーの探索に活用され、生活習慣病の予防に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)： We examined the association of perceived stress with C-reactive protein (CRP) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) based on a cohort study in Saga city. In cross-sectional study of about 12 thousand residents, perceived stress was negatively associated with CRP, and this association was supported in a longitudinal analysis. However, this negative association was modified by stress copings or social support.

Whereas, we found a weak positive association between perceived stress and 8-OHdG, a marker of oxidative DNA damage. Thus, it is suggested that there is some contradiction in the previous inflammation-disease hypothesis, and it may be necessary to focus on the possibility of mechanisms other than inflammation. In this point, a mechanism of neuro-endocrine and autonomic nervous system may be important in the association between perceived stress and diseases.

研究分野：疫学、予防医学、公衆衛生

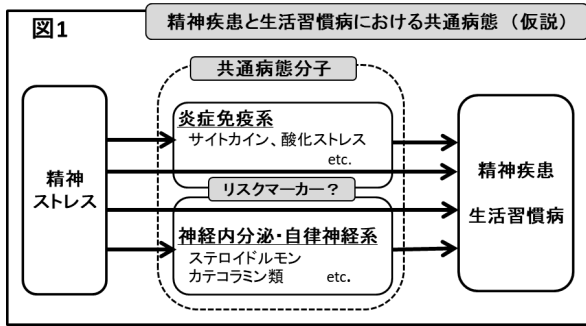
キーワード：自覚ストレス C-reactive protein 8-ヒドロキシデオキシグアノシン 炎症 酸化ストレス ストレス対処行動 コホート研究 抑うつ

1. 研究開始当初の背景 (図1)

精神ストレスが生活習慣病と関連することは多くの疫学研究で報告されているが、生物学的なメカニズムについてはよくわかっていない。近年、生活習慣病と精神疾患に共通した「炎症免疫系」、「神経内分泌・自律神経系」の病態があることが明らかになってきた。

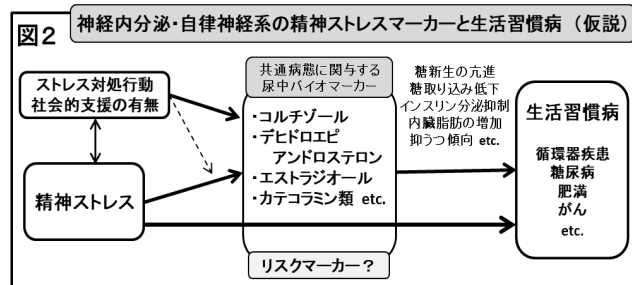
生活習慣病では、さまざまな組織で炎症が亢進しており(慢性炎症)、うつ病などの発症にも炎症が関与することが報告されてきたことから、精神ストレスが炎症の上昇を介して循環器疾患などの生活習慣病に関連する可能性(炎症仮説)が考えられてきた。しかしながら、炎症マーカーである **C-reactive protein** や酸化ストレスマーカーと精神ストレスとの関連は一貫した結果が得られておらず、大規模な集団に基づくコホート研究などの追加の検討が必要である。

一方、ストレスホルモンなどの長期的な暴露は、抑うつ傾向、内臓脂肪の増加、糖代謝異常などを引き起こすことから、精神ストレスと生活習慣病の関連には神経内分泌・自律神経系を介した病態進行がある可能性も考えられている。したがって、生活習慣病を予測する精神ストレスマーカーとして、炎症系のバイオマーカーだけではなく、コルチゾールを含む神経内分泌・自律神経系のバイオマーカーについても、生活習慣病のリスクを予測する精神ストレスマーカーとして検討することの意義は大きい。その検討は不十分なままである。



2. 研究の目的

佐賀市民約12000人のコホート研究に基づいて、炎症マーカーとともに神経内分泌・自律神経系から精神ストレスマーカーを探索する。また、その精神ストレスマーカーが生活習慣病のリスクにどの程度寄与するかを検討することで、精神ストレスが生活習慣病につながるメカニズムの解明に展開する基盤となる研究を行う(図2)。



3. 研究の方法

本研究に使用するコホート研究は、2005年に40~69歳の佐賀市民約62,000人を対象にベースライン調査を開始して、12,068人が参加した(協力率約20%)。5年後調査は、ベースライン調査開始後5年間の対象者の自覚ストレスや対処行動、生活習慣および血液成分などの変化を測定するために、2010年から2012年にかけて実施し、8,454人の参加(ベースライン調査の約70%)を得た。なお、5年後調査では抑うつ評価(Self-rating Depression Scale, Zung, 1965)を追加し、尿についても採取した。また、糖尿病、脳卒中、心筋梗塞、がんの罹患状況については、5年後調査と郵送・電話調査により把握し、受診病院のカルテ調査により診断を確認した(生活習慣病の発症データ)。

なお、今回の研究計画に関連した調査の項目は、生活習慣病(循環器疾患、糖尿病、がん)の発症のデータと以下の項目である。質問票調査: 自覚ストレス、対処行動、社会的支援、抑うつ傾向(Self-rating Depression Scale) 生活習慣(睡眠、運動、飲酒、喫煙、食事量) 教育歴、職業、仕事時間、病歴、服薬、月経、妊娠 血液検査: ヘモグロビンA1c、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、GOT、GPT、尿酸値 身体計測(血圧、身長、体重、BMI、体脂肪率、腹囲、臀囲) 身体活動量(ライフコーダー測定) 尿検査: 採尿時間、クレアチニン、候補バイオマーカーの測定値

具体的には本研究において以下の検討を行う。

- (1) 候補とした尿中のバイオマーカーと精神ストレスとの関連を検討する。
- (2) 精神ストレスとバイオマーカーの関連への心理社会的因子(ストレス対処行動、社会的支援など)やそのほかの生活習慣の影響についても検討する。
- (3) 精神ストレスと関連したバイオマーカーと生活習慣病の発症との関連を検討する。

なお、この検討過程において、大規模コホートにおいて、複数の尿中バイオマーカーをLC-MS/MSで測定する精度良い手法についても確立する。

4. 研究成果

(1) 酸化ストレスマーカーの精神ストレスマーカーとしての意義

ヒトの遺伝子(DNA)が損傷される過程で生成される8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)の血中あるいは尿中の濃度は、循環器疾患やがんなどの関連が報告されてきた。遺伝子損傷は、精神ストレスによる疾患発症のメカニズムのひとつである可能性が考えられているが、8-OHdGの濃度と精神ストレスや抑うつとの関連についての検討は十分でない。5年後

調査に参加した 8,454 人について、過去 1 年間に感じた精神ストレスや抑うつについて酸化ストレスマーカーである尿中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) の濃度との関連を検討した。その結果、精神ストレスが高いと回答した者は約 24%、低いと回答した者は 26% であり、精神ストレスが高いことは、抑うつが高いことと有意な関連が示された (図 3)。また、精神ストレスが高いと 8-OHdG の濃度は高く、一方、抑うつの高さとは関連がみられなかった (図 4)。さらに、身体活動量の影響を調整すると、精神ストレスと 8-OHdG との関連は弱まったことから、精神ストレスによる遺伝子損傷への影響は、身体活動量を増やすことである程度予防できる可能性が示唆された。

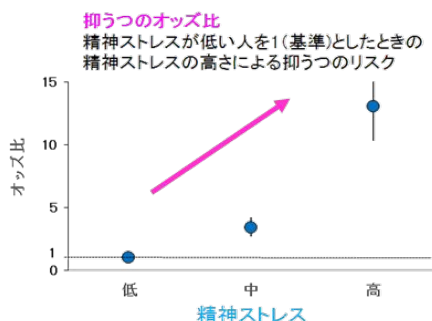


図 3. 精神ストレスと高い抑うつとの関連

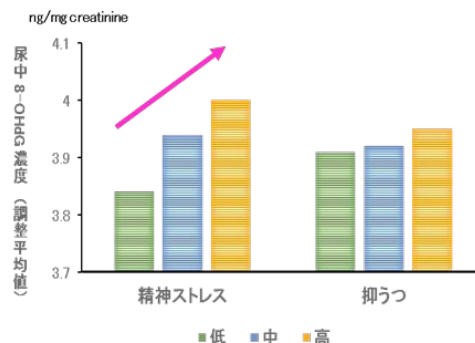


図 4. 精神ストレスと抑うつ尿中 8-OHdG との関連

(2) 炎症マーカー (CRP) と精神ストレスマーカーの関連に影響するストレス防御因子

我々はこれまでの横断的な検討で、自覚ストレスが高い男性では炎症マーカーである C-reactive protein (CRP) が低いという予期せぬ関連を報告した。この結果が縦断的な検討でも支持されるかについて明らかにするために、ベースライン調査と 5 年後調査に参加された 8,454 人について、1 時点の関連ではなく 5 年間の変化について自覚ストレスと CRP との関連を検討した。

性、年齢、5 年間の生活習慣、社会経済要因などの変化を補正しても、4 段階で評価した自覚ストレスのレベルが 5 年後に 1 つ上がっていると、男性の CRP は 5% 低くなっており (Ptrend=0.037)、1 時点で報告されていた結果と同様にストレスの高さは CRP の低下と関連していた。さらに、対処行動の「肯定的解釈」(困った問題に直面した時良い方向へ解釈しようとする) が 5 年間変わらなかった人ではストレスレベルが上がると CRP が 11% 減少していたが、対処行動が減っている人では CRP は 1% 増加していた (図 5)。同様に、社会的支援が変わらなかった人ではストレスが高くなると CRP が 13% 減少していたのに対し、社会的支援が減っている人では CRP が 2% 増加していた (図 6)。以上より、男性のストレスと CRP の負の関連は、対処行動の肯定的解釈や社会的支援が低下していた者ではみられず、これらのストレス防御因子により関連が異なっていることが示された (Pinteraction=0.007, 0.038)。したがって、これらのストレス防御因子は、ストレスによる循環器疾患などの予防に意義を持つ可能性が示唆された。

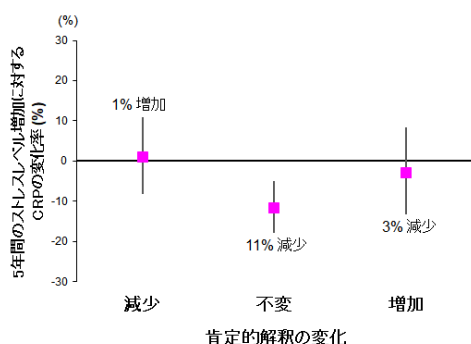


図 5. 対処行動の変化によるストレスと CRP の変化

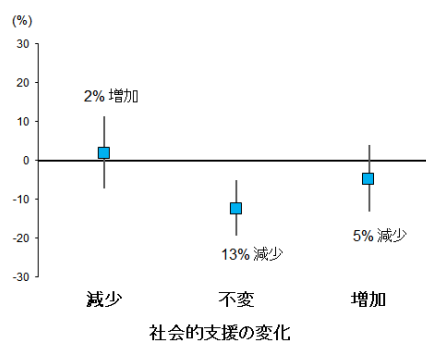


図 6. 社会的支援の変化によるストレスと CRP の変化

(3) LC-MS/MS による尿中グルコルチコイド類の同時測定法の確立

グルコルチコイド (GC) は、栄養素の代謝や免疫反応、ストレス応答に関わり生体のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしている。近年、GC の代謝活性化がメタボリック症候群の病態メカニズムである可能性が示唆されているが、疫学研究による検討は不十分である。GC の代謝活性は、複数の GC 類の濃度比から推定することができ、簡便なバイオマーカーとなり得るが、これには類似構造を持つ GC 類を同時に定量する必要がある。本研究は、高感度で高い選択性をもつ LC-MS/MS を用いて、尿中 GC 類 (corticosterone, cortisol, cortisone) の同時測定法を検討した。

LCMS-8030 system (Shimadzu) の ESI 法を用い、プリカサー・プロダクトイオン、collision energy、電圧の最適化を行い、さらに、溶媒の pH がイオン化効率に与える影響をギ酸、酢酸緩

衝液について検討した。分離は Ascentis express C18 column (100 x 2.1 mm, 2.7 μm) で行い、メタノールを B 液としたグラジエント法を用いた。また、Mono Spin C18 (GL サイエンス) を用いた尿の固相抽出法を検討し、再現性、回収率を評価した。

その結果、Corticosterone、cortisol、cortisone について、 $347.0 > 121.0$ 、 $363.3 > 121.0$ 、 $361.2 > 163.2$ を positive-ion mode で MRM 測定した。A 液には pH5.3 酢酸緩衝液を選択した。標準曲線は良好であった。尿測定値の変動係数は、6.6-24.3% (cortisol-d4 による内標準補正值は 8.9-19.6%)、回収率は 73.9-105.0% であった。この精度・費用効率の良い測定法を確立したことから、新規課題 (エピゲノムワイド関連分析による疾患予防のための精神ストレスマーカーの探索 課題番号: 18K10049) へと本研究を展開し、2019 年度には約 8000 名の神経内分泌・自律神経系の尿中代謝物の測定をすべて終了した。

(4) 精神ストレスと睡眠の関連におけるストレス防御因子 (社会的支援・対処行動) の影響

「睡眠」は生活習慣病や、死亡率などの身体的健康や精神ストレスとの関連が報告されてきた。社会的支援やストレス対処行動は精神ストレスに対する防御因子であることから、精神ストレスと睡眠との関連を変化させる可能性が考えられるが、大規模な検討は不十分である。本研究は、社会的支援やストレス対処行動の使用により、精神ストレスと睡眠との関連が異なるかについて検討した。

自覚ストレスの高さはすべての睡眠状況の悪化と有意な関連がみられ、自覚ストレス Low 群を基準とした High 群の睡眠状況のオッズ比 (OR; 95%CI) は、質の悪い睡眠 (2.0; 1.6-2.4)、不十分な睡眠 (2.8; 2.0-3.9)、短時間睡眠 (1.2; 0.97-1.5)、長時間睡眠 (0.8; 0.6-0.9) であった。また「質の悪い睡眠」と自覚ストレスの高さの関連は、社会的支援レベルや対処行動の使用頻度により異なっており、社会的支援が高いと自覚ストレスによる睡眠の質の悪化は少なく、対処行動の使用頻度が高いと自覚ストレスが低くても睡眠の質は悪かった (図 7)。

社会的支援は、精神ストレスによる質の悪い睡眠を予防する可能性があるが、ストレス対処行動の使用は睡眠の質の悪化と関連していることが示唆された。精神ストレスによる睡眠の質の悪化では、これらのストレス防御因子についても考慮する必要がある。

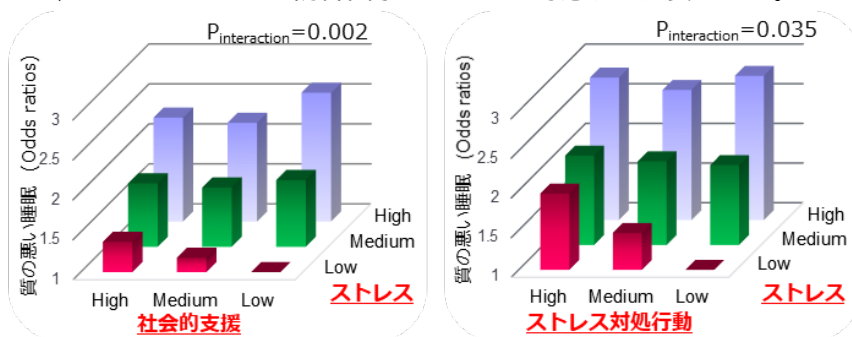


図 7. 社会的支援レベルと対処行動レベルによるストレスと睡眠の質

(5) 教育歴と精神ストレスおよび抑うつとの関連について

社会階層による健康格差が注目されており、所得、職業などとともに教育歴は、健康行動、疾患、死亡率などとの関連が報告されてきた。社会階層が健康と関与するメカニズムのひとつとして、心理社会的因子の介在が考えられているが、一般住民の教育歴とメンタルヘルスとの関連についての検討は不十分である。本研究は教育歴、自覚ストレス、抑うつとの関連を横断的に検討した。

教育歴とメンタルヘルスとの関連では、教育歴が長いと自覚ストレスが高く、教育歴が短いと抑うつが高かった (図 8)。さらに、短い教育歴の対象者では、自覚ストレスがなくても抑うつが高い傾向がみられた (図 9)。本研究では収入などの経済要因の影響は考慮していないが、社会階層によってメンタルヘルスの特徴は異なっており、教育歴を考慮したメンタルヘルスケアが必要であると考えられる。

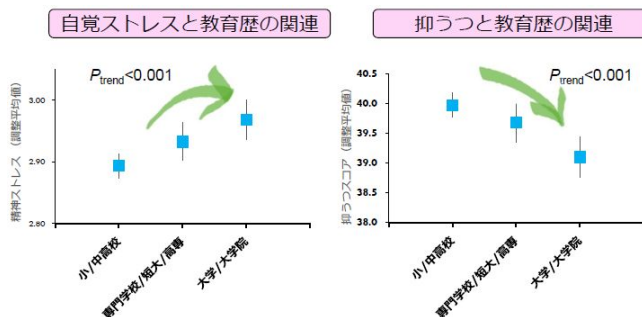


図 8. 教育歴とストレスおよび抑うつの関連

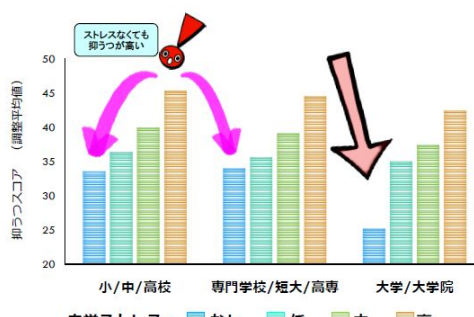


図 9. 教育歴によるストレスと抑うつの関連

<引用文献>

Shimano C, Otsuka Y, Hara M, et al. Gender-specific associations of perceived stress and coping strategies with C-reactive protein in middle-aged and older men and women. Int J Behav Med 2014; 21(5): 821-32.

Hara M, Higaki Y, Imaizumi T, et al. Factors influencing participation rate in a baseline survey of a genetic cohort in Japan. J Epidemiol 2010; 20(1): 40-5.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Shimano C, Hachiya T, Hara M, Nishida Y, Tanaka K, Sutoh Y, Shimizu A, Hishida A, Kawai S, Okada R, Tamura T, Matsuo K, Ito H, Ozaki E, Matsui D, Ibusuki R, Shimoshikiro I, Takashima N, Kadota A, Arisawa K, Uemura H, Suzuki S, Watanabe M, Kuriki K, Endoh K, Mikami H, Nakamura Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakatochi M, Naito M, Wakai K. A genome-wide association study of coping behaviors suggests FBXO45 is associated with emotional expression. Genes Brain Behav. 2019 Feb;18(2):e12481. doi: 10.1111/gbb.12481. 査読有

Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Horita M, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka K. Coping strategy and social support modify the association between perceived stress and C-reactive protein: a longitudinal study of healthy men and women. Stress. 2018 May;21(3):237-246. doi: 10.1080/10253890.2018.1435638. 査読有

Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yamada Y, Li YS, Kasai H, Kawai K, Higaki Y, Tanaka K. Perceived Stress, Depressive Symptoms, and Oxidative DNA Damage. Psychosom Med. 2018 Jan;80(1):28-33. doi: 10.1097/PSY.0000000000000513. 査読有

Matsumoto A, Shimano C, Tanaka K, Ichiba M, Hara M. Development of suitable method for large-scale urinary glucocorticoid analysis by liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017 Jul 1;1057:62-69. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.04.031. 査読有

Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Otsuka Y, Nakamura K, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, Sakamoto T, Horita M, Shinchi K, Tanaka K. Perceived stress and coping strategies in relation to body mass index: cross-sectional study of 12,045 Japanese men and women. PLoS One. 2015 Feb 12;10(2):e0118105. doi: 10.1371/journal.pone.0118105. 査読有

[学会発表](計11件)

西田裕一郎、原めぐみ、桧垣靖樹、田口尚人、島ノ江千里、南里妃名子、中村和代、今泉猛、坂本龍彦、安方惇、三好伸幸、山田陽介、堀田美加子、東元健、副島英伸、新地浩一、田中恵太郎 日常身体活動と PYCARD 遺伝子メチル化の縦断的関連; 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018.

島ノ江千里、原めぐみ、西田裕一郎、南里妃名子、安方惇、三好信行、山田陽介、桧垣靖樹、田中恵太郎 5年間の精神ストレスと CRP の関連は、対処行動や社会的支援の変化により異なる; 第 88 回日本衛生学会学術総会, 2018.

島ノ江千里、原めぐみ、西田裕一郎、南里妃名子、安方惇、山田陽介、桧垣靖樹、田中恵太郎 教育歴と精神ストレスおよび抑うつとの関連について: J-MICC study SAGA; 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018.

島ノ江千里 日本人のストレス対処行動と FBXO45 遺伝子との関連; J-MICC GWAS 第 3 回 ゲノムコホート研究における遺伝統計学, 2018.

島ノ江千里 心理社会的因子と生活習慣病に介在するバイオマーカーの疫学的検討 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC-study) SAGA - 日本心理学会第 81 回 (シンポジウム), 2017.

Shimano C, Hara M, Nishida Y, Nanri H, Horita M, Yamada Y, Li Y S, Kasai H, Kawai K, Higaki Y, Tanaka K. Perceived stress, depressive state, and oxidative DNA damage in a general Japanese population. The 21st International Epidemiology Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), 2017, 8, 19-22

島ノ江千里、原めぐみ、西田裕一郎、南里妃名子、安方惇、山田陽介、桧垣靖樹、田中恵太郎 精神ストレスと睡眠の質の関連における情緒的支援の影響は、就業状況によって異なる; 第 23 回日本行動医学会学術総会, 2017

島ノ江千里、原めぐみ、西田裕一郎、南里妃名子、安方惇、山田陽介、桧垣靖樹、田

中 恵太郎 精神ストレスと睡眠の関連におけるストレス防御因子(社会的支援・対処行動)の影響: **J-MICC study SAGA**; 第 27 回日本疫学会学術総会, 2017.

島ノ江 千里、原 めぐみ、市場正良、田中 恵太郎、松本明子 **LC-MS/MS** による尿中グルココルチコイド類の同時測定法の確立; 第 86 回日本衛生学会学術総会, 2016.

島ノ江 千里、原 めぐみ、西田 裕一郎、大塚康子、南里 妃名子、堀田 美加子、安方 淳、三好信行、山田陽介、**Yun-Shan Li**、河井一明、葛西 宏、桧垣靖樹、田中 恵太郎 長期的な自覚ストレスと **DNA** 酸化損傷 (尿中 **8OHdG**) との関連は抑うつの高さによって異なる: **J-MICC study SAGA**; 第 26 回日本疫学会学術総会, 2016 .

島ノ江 千里、原 めぐみ、西田 裕一郎、大塚康子、南里 妃名子、堀田 美加子、安方 淳、三好信行、山田陽介、**Yun-Shan Li**、河井一明、葛西 宏、桧垣靖樹、田中 恵太郎 5 年間の自覚ストレスと **DNA** 損傷マーカー (**8OHdG**) との関連; **J-MICC study SAGA**; 第 22 回日本行動医学会学術総会, 2015.

[その他]

ホームページ等

J-MICC Plus; <http://www.jmicc.com/plus/?p=92>

佐賀大学教員活動 **HP** ;

<http://research.dl.saga-u.ac.jp/profile/ja.e115215e234f648d59c123490551be02.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 田中 恵太郎

ローマ字氏名: **(TANAKA, keitaro)**

所属研究機関名: 佐賀大学

部局名: 医学部社会医学講座

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): **50217022**

研究分担者氏名: 原 めぐみ

ローマ字氏名: **(HARA, megumi)**

所属研究機関名: 佐賀大学

部局名: 医学部社会医学講座

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): **90336115**

研究分担者氏名: 松本 明子

ローマ字氏名: **(MATSUMOTO, akiko)**

所属研究機関名: 佐賀大学

部局名: 医学部社会医学講座

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): **10330979**

研究分担者氏名: 西田 裕一郎

ローマ字氏名: **(NISHIDA, yuichiro)**

所属研究機関名: 佐賀大学

部局名: 医学部社会医学講座

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): **50530185**

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。