

令和 6 年 9 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2023

課題番号：17KK0175

研究課題名（和文）社会要因の動脈硬化症発症に至る社会心理的機序に関する日英比較研究

研究課題名（英文）Psychosocial Factors and Risk of Atherosclerosis: A cross-national study between England and Japan

研究代表者

野田 愛（池田愛）（Noda(Ikeda), Ai）

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：10616121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,100,000円

渡航期間： 8ヶ月

研究成果の概要（和文）：文化的・社会的な背景が異なる日本と英国において、社会要因がストレス反応を介して動脈硬化症の発症に至る社会心理学的機序について明らかにすることを目的とした。本研究では、生活習慣、生体指標、動脈硬化指標等、多岐に渡り10年以上追跡した日英コホート研究を用いた。結果として、アミラーゼは、コルチゾールやテストステロンといったストレスホルモンとは、ストレスに対する反応性が異なり、動脈硬化に関与する機序に日英間で違いがある可能性が示された。また、その動脈硬化への影響は女性において顕著であり、性差による相互作用が存在する可能性も示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果を基盤にして、女性の健康に影響を与える社会要因の生物学的なメカニズムに関する研究が大きく発展し、日本と英国という異なる社会福祉政策の歴史を持つ両国の社会的健康格差ならびに福祉・健康制度や施策を比較することで、我が国が取り得る社会的アプローチが明らかになり、女性の健康増進施策の政策オプションを提示することが可能になる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the mechanisms by which social factors lead to the development of atherosclerosis via stress responses in Japan and the UK, which have different cultural and social backgrounds. The study used a Japanese-UK cohort study that followed a wide range of lifestyle habits, biological indicators, and arteriosclerosis indices for more than 10 years. The results showed that α -amylase, a stress-responsive biomarker, has a different response to stress than stress hormones such as cortisol and testosterone, and may differ in its mechanism of involvement in arterial stiffness between Japan and UK. In addition, its effect on atherosclerosis was more pronounced in women, indicating the possibility of a sex-dependent interaction.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：動脈硬化 ストレス 社会要因 日英比較

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

本研究に先行する研究課題として、「動脈硬化進展における性差・社会心理学的機序の解明に関する前向きコホート研究」を、東温スタディ(平成21年～平成24年度にかけて実施した調査をベースラインとした前向きコホート研究)に参加している愛媛県東温市の地域住民(約2,000人)を対象に実施している。基課題では、動脈硬化(頸動脈エコー、CAVI等)及びその生物学的危険因子(血圧、75g経口糖負荷試験による糖尿病評価、血中コレステロール、腹囲等)、自律神経機能(心拍変動によるスペクトラム解析)、生活習慣(喫煙、飲酒、栄養、身体活動、睡眠等)を把握し、さらに平成26～28年に唾液が収集できた1,381人に対して、唾液中のストレス反応性バイオマーカーである α アミラーゼの測定を実施した。横断的予備的解析結果では、女性、特に壮年期女性(55歳未満)において、 α アミラーゼが高い者は、低い者に比べて、社会的サポート・ネットワークが少ない者、介護を行っている者、ワークライフバランスが悪い者の割合が多かった。しかしながら、男性では同様の関連は認められず、性差による相互作用が存在する可能性があった。

また米国では、社会経済的要因とストレス反応性バイオマーカーとの関連には、人種間に差があるとする研究がある一方で、喫煙・飲酒行動や他の社会心理的要因の変数を加えると人種間の差はなくなることを示す所見もあり(McDade et al, 2006)、メカニズムの解明にはさらなる検証が必要であることが示されている。また、University College London (UCL)のAndrew Steptoe 教授、Sir Michael Marmot 教授は社会経済的要因に伴うストレスの多い状況が心血管、内分泌、免疫系の反応と関連があること、しかもこの関連性は社会経済的地位によって異なること(Steptoe & Marmot, Eur Heart J, 2002)、さらに社会経済的要因とバイオマーカーの関係には性差が観察されていること(Steptoe et al, Brain Behav Immun, 2002)等を示している。上記で述べたように、本研究の予備的結果においても、社会的サポート・ネットワーク、介護、ワークライフバランスといった社会的要因がストレス反応を介して動脈硬化に及ぼす影響に性差が観察されたが、これらの影響は他の国においては異なる可能性がある。例えば、社会的支援や社会的ネットワークにはストレスに対する保護的作用があり、心筋梗塞の発症を低下させることが示されているが、わが国の伝統的な家族を中心とする日本型コミュニティーにおいては、英国と比べると社会的要因のストレスに対する保護的作用は小さいと考えられる。また、英国では社会経済格差がストレス反応を介して循環器疾患発症リスクを上昇させるが、英国と比べると社会経済格差の小さいわが国では、それらの循環器疾患発症リスクへの影響は少ないと考えられる。このように社会的要因、ストレスと循環器疾患との関係を文化的・社会的背景が修飾することが考えられるが、これまでの研究では十分な検討は行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、文化的・社会的な背景が異なる日本と英国を対象として、社会的要因がストレス反応を介して動脈硬化症の発症に至る社会心理学的機序について明らかにすることである。

本研究では、性差の相互作用項としての影響を考慮しつつ、社会心理的要因、生活習慣、ストレス関連マーカーを含む生体指標、動脈硬化指標等、多岐に渡り10年以上追跡したコホート研究(Whitehall II Study 及び東温スタディ)を用いて、社会的要因が動脈硬化症の発症に及ぼす生物学的メカニズムに関して検討した。

3. 研究の方法

本研究は、各コホートのベースライン時(日本人(東温スタディ)では、2009-12年、英国人(Whitehall II Study)では、1991-94年)、フォローアップ調査(日本人、英国人共に、毎5年)における質問紙調査と循環器発症・死亡登録サベランスシステムを用いた。質問紙調査では、社会的サポート・ネットワーク、ワークライフバランス、社会経済状況等を含む社会的要因を把握した。また、同時に、動脈硬化(頸動脈エコー、CAVI、脈波伝播速度(PWV)等)指標、古典的危険因子(血圧、血清脂質、血糖、腎機能、喫煙、飲

酒、眼底、心電図所見等)、生活習慣要因(栄養、運動習慣、睡眠等)、自律神経機能、認知機能、運動機能、血清バイオマーカー(炎症、抗酸化、栄養、心機能等)、唾液中のストレス反応性バイオマーカー(コルチゾール、 α アミラーゼ)を把握した。

日本と英国双方のコホートを対象に、横断的・縦断的解析を行い、動脈硬化の進展、及び動脈硬化の危険因子に関連する心理社会的要因の特定し、それらの日英間における差異について検討を実施した。

4. 研究の成果

(1)コルチゾールの日内変化と動脈硬化指標 PVW との関連

ストレスにより視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系が亢進され、コルチゾールが多く分泌される。通常、コルチゾールの分泌量は朝高く、夜低いという負の傾きを示している。したがって、ストレスが慢性化すると、コルチゾールの分泌量が乱れ、日内変化(傾き)が平坦化する。これまで、コルチゾール分泌量の日内変化が平坦化している者や就寝時レベルが高い者では、循環器疾患発症リスクが高いことが報告されているが(Kumari et al., 2011)、動脈硬化との関連については報告がなかった。そこで、英国の Whitehall II Study に参加している合計 3281 人(平均年齢 65.5 歳)を対象に、唾液中コルチゾールの日内変化、及びその就寝時レベルと 5 年間の大動脈硬化の進行度との関連について検討した。平日 1 日の唾液サンプル 6 検体を採取し、日中のコルチゾール分泌量の変化と就寝時レベルを評価した。動脈硬化指標は、ベースライン時(2007~2009 年)と 5 年後(2012~2013 年)に大動脈脈波伝播速度(PWV)を測定した。線形混合モデルを用いて、唾液中コルチゾールの日内変化、及び就寝時レベルとベースラインの PWV および 5 年後の PWV との関連について、縦断的に解析した。結果としては(図 1.)、女性において、ベースライン時点での唾液中コルチゾールの日内の傾きが低い(平坦である)ほど、5 年後の PWV 値の増加と関連していた($\beta = 0.199$; 95% CI=0.040, 0.358m/s)。また、就寝時コルチゾール高値とも関連が認められた($\beta = 0.208$, 95% CI=0.062, 0.354m/s)。しかしながら、男性では、同様の関連が認められなかった。結論として、コルチゾールを用いて測定した HPA 系の調節異常、すなわち日中の変化が平坦であること、就寝時コルチゾール値が高いことは、女性における動脈硬化の進行に関連していることが明らかとなった。なお上記結果は英文専門雑誌である Psychoneuroendocrinology (2021; 133: 105372) に掲載された。

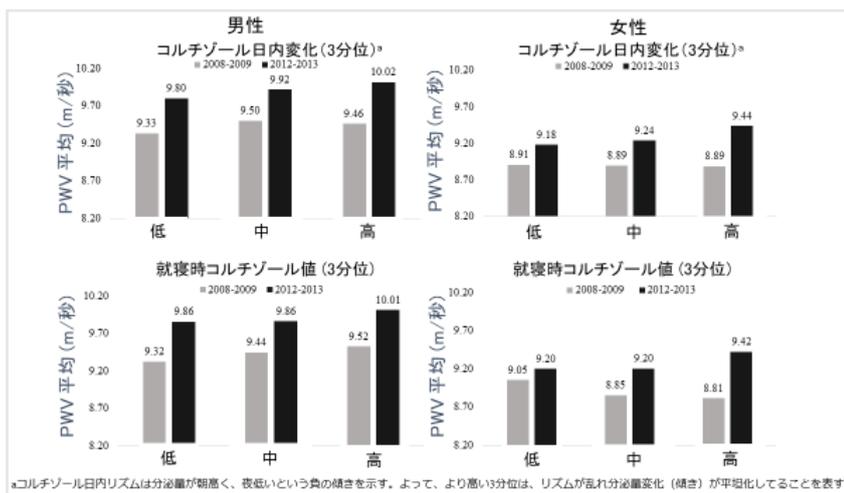


図1. 日中の唾液中コルチゾールとPWVとの関連

(2)唾液中 α アミラーゼと循環代謝疾患関連因子との関連

ストレス反応の発現には、上記に示した HPA 系と、「闘争か逃走反応(fight or flight reaction)」の緊急反応として知られる視床下部-交感神経-副腎髓質(SAM)系がある。SAM 系のストレス反応性バイオマーカーである α アミラーゼは、コルチゾールやテストステロンといったストレスホルモンとは、ストレスに対する反応性が異なり、循環器疾患に

関与する機序に違いがある可能性が指摘されている。そこで、本研究では、2014-2016 年の間に東温スタディに参加した男女計 1,758 名の唾液中 α アミラーゼ活性と、循環代謝疾患関連因子(血糖値、インスリン抵抗性、血圧)との関連について海外共同研究者らと共に、英文専門雑誌に報告した (Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2021; 28: 852-864)。

唾液中 α アミラーゼ活性は、これまで身体的、心理的ストレスを反映することが報告されてきたが、循環代謝関連疾患因子との関連、さらにはその男女差について検討した研究はなかった。本研究では、唾液単位容量あたりの α アミラーゼ活性を測定し、空腹時血糖値、糖負荷 2 時間後血糖値、HOMA 指数（インスリン抵抗性の指標）、収縮期血圧、拡張期血圧の実測値との関連を検討した。その結果、唾液中 α アミラーゼ活性が高いほど、血糖値、インスリン抵抗性、血圧（拡張期圧、収縮期圧）が高く、特に女性で顕著であることが認め

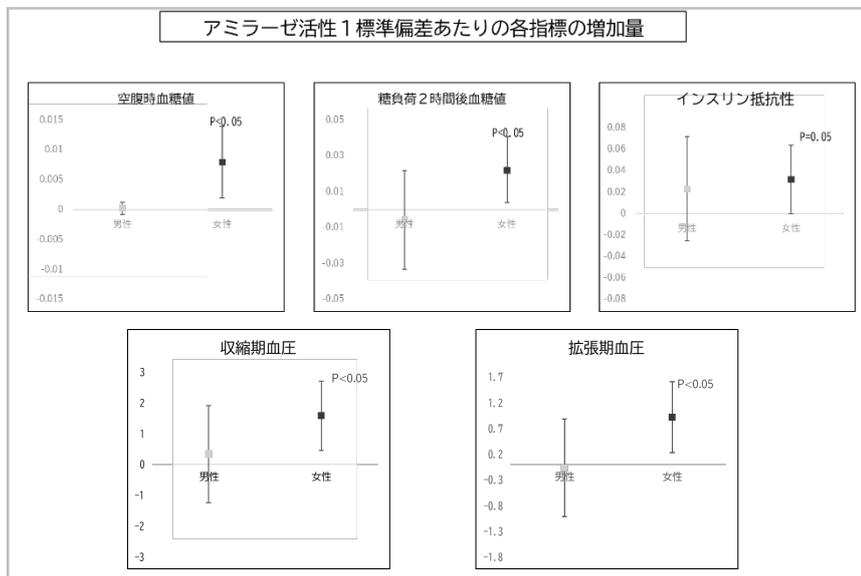


図 2. 唾液中 α アミラーゼと循環代謝疾患関連因子との関連

く、国内外で初めてであった。本研究では、CAVI 実測値、ならびにカットオフ値 7 以上（正常範囲の上限値）また 9 以上（動脈硬化疑い）を動脈硬化指標とし、唾液単位容量あたりの α アミラーゼ活性との関連を検討した。その結果、唾液中 α アミラーゼ活性が高いほど、女性の CAVI 値が高く、特に高齢女性（65 歳以上）で顕著であった（図 3.）。また、女性において、唾液中 α アミラーゼ活性単位増加量あたりの正常範囲の上限値である $CAVI \geq 7$ のオッズ比が有意に高かった（図 3.）。

さらに、東温スタディに参加する日本人集団の一部対象者（60 歳以上の男女 386 名）の保存唾液を用いて、テストステロン、コルチゾールを測定し、CAVI との関連を検討したが、英国人の結果とは異なり、男女共で有意差は認められなかった（論文執筆中）。

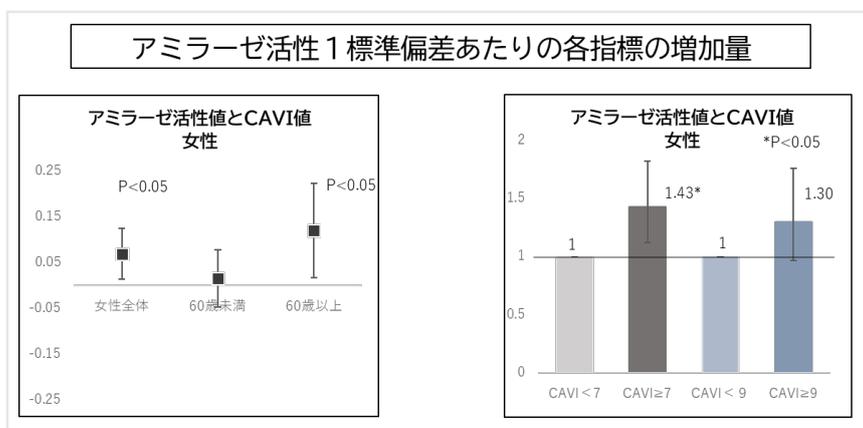


図 3. 女性における唾液中 α アミラーゼ活性と CAVI との関連

られた（図 2.）。

(3) 唾液中 α アミラーゼと動脈硬化指標 CAVI との関連

本研究では、②の研究に続き、2014-2016 年の間に東温スタディに参加した男女計 1,758 名の唾液中 α アミラーゼ活性と動脈硬化指標である Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) との関連について、海外共同研究者らと共に英文専門雑誌に報告した（Hypertension Research 2022; 45: 249-1262）。

唾液中 α アミラーゼ活性と動脈硬化との関連や、その男女差と年齢の影響について検討した研究はこれまでな

日本人、特に高齢女性においては、SAM 系のストレス反応である交感神経系活動（ α アミラーゼ活性）の過活動によって動脈硬化のリスクが高まる可能性が考えられる。

(4) 教育歴と動脈硬化指標 CAVI との関連

英国の Whitehall II Study では、動脈硬化の進行に社会経済状況（教育歴）が関与していることを明らかにしたが（Trudel et al., 2016）、アジアにおけ

る同様の報告はこれまでになかった。本研究は教育歴と動脈硬化の指標である心臓足首血管指数（CAVI）との関連を、東温スタディの参加者 1,381 名（男性 453 名、女性 928 名）を対象に検討し、その成果を第 33 回日本疫学会学術総会にて報告し（長島、野田（池田）他. 静岡県, 2023.2.2.（口頭））、現在、論文を英文専門雑誌に投稿中である。

動脈硬化指標として、ベースライン（2009～2012 年）および 5 年後（2014～2018 年に CAVI を測定した。また、教育歴は自記式質問紙で把握し、対象者を(1)中学校・高校卒、(2)短大卒・専門学校・4 年制大学中退・大学以上の 2 群に分けた。線形混合モデルを用いて、男女別、ベースライン時の年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上）に教育歴と CAVI の関連を縦断的に検討した。その結果、教育歴によるベースライン時の CAVI の差は認められなかった。しかし、65 歳以上において、高教育歴の女性は低教育歴の女性に比べて、5 年間の CAVI 上昇が有意に抑制された。男性および 65 歳未満の女性においては同様の関連は認められなかった。

(5) 心理的ウェルビーイングと動脈硬化指標 PWV との関連

心理的ウェルビーイングを構成する要素には、ヘドニア (Hedonia) とユーダイモニア (Eudaimonia) という異なる種類がある。ヘドニアは「快楽」と表現され、ユーダイモニアは「人生における意味や意義、または良好な精神的機能」と表現され、「人生の意味」がその中心的な要素であると考えられている。本研究では、英国の Whitehall II Study に参加している合計 4754 人(平均年齢 65.3 歳)における心理的ウェルビーイングと動脈硬化指標 PWV との関連について検討し、その成果を英文専門雑誌に報告した (Hypertension 2020; 76: 675-682)。

動脈硬化指標は、ベースライン時(2007～2009 年)と 5 年後(2012～2013 年)に大動脈脈波伝播速度(PWV)を測定した。また、ベースライン時には、CASP-19 質問項目を用いた心理的ウェルビーイング[ヘドニア vs. ユーダイモニア]の測定を実施した。線形混合モデルを用いて、心理的ウェルビーイングとベースラインの PWV および 5 年後の PWV との関連について、縦断的に解析した。その結果、ユーダイモニア・ウェルビーイングが高いレベルの男性は、PWV の値が低い傾向があり、その傾向は 5 年経過してもなお持続していた (図 4.)。心理的ウェルビーイング、特にユーダイモニア・ウェルビーイングが動脈硬化症の進展を抑制すること、さらに、その効果には性差があることが認められた。

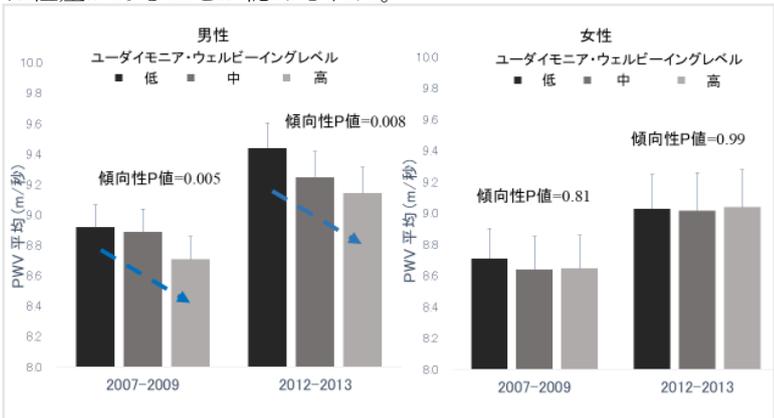


図 4. ユーダイモニア・ウェルビーイングと PWV との関連

まとめ

本研究より、ストレス反応性バイオマーカーである α アミラーゼは、コルチゾールやテストステロンといったストレスホルモンとは、ストレスに対する反応性が異なり、動脈硬化に関与する機序に日英間で違いがある可能性が示された。また、その動脈硬化への影響は女性において顕著であり、性差による相互作用が存在する可能性も示された。

さらに、本研究より、英国と比べると社会経済格差の小さいわが国では、社会経済格差の動脈硬化リスクへの影響は小さいが、高齢女性では、英国と同様、動脈硬化の進行に社会経済状況が関与していることが明らかとなった。最後に、これまで心理的ウェルビーイングと動脈硬化との関連について検討した研究はなく、英国人を対象とした本研究が初めてであった。日本人コホートを対象に、心理的ウェルビーイングの動脈硬化を含む疾病への影響について検討を進めたいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tajima T, Ikeda A, Steptoe A, Takahashi K, Maruyama K, Tomooka K, Saito I, Tanigawa T.	4. 巻 45
2. 論文標題 The independent association between salivary alpha-amylase activity and arterial stiffness in Japanese men and women: the Toon Health Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1249-1262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-00963-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ikeda A, Steptoe Andrew, Shipley Martin, Abell Jessica, Kumari Meena, Tanigawa Takeshi, Iso Hiroyasu, Wilkinson Ian B., McEniery Carmel M., Singh-Manoux Archana, Kivimaki Mika, Brunner Eric J.	4. 巻 133
2. 論文標題 Diurnal pattern of salivary cortisol and progression of aortic stiffness: Longitudinal study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 105372-105372
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psyneuen.2021.105372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ikeda Ai, Steptoe Andrew, Brunner Eric J, Maruyama Koutatsu, Tomooka Kiyohide, Kato Tadahiro, Miyoshi Noriko, Nishioka Shinji, Saito Isao, Tanigawa Takeshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Salivary Alpha-Amylase Activity in Relation to Cardiometabolic Status in Japanese Adults without History of Cardiovascular Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 852-864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.53926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ai Ikeda, Andrew Steptoe, Martin Shipley, Ian B Wilkinson, Carmel M McEniery, Takeshi Tanigawa, Archana Singh-Manoux, Mika Kivimaki, Eric J Brunner	4. 巻 76
2. 論文標題 Psychological Wellbeing and Aortic Stiffness: Longitudinal Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 675-668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14284	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 世古ゆり子, 池田愛, 友岡清秀, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武
2. 発表標題 地域住民における唾液中 アミラーゼと血圧との関連：東温スタディ
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋香帆, 池田愛, 友岡清秀, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武
2. 発表標題 地域住民における唾液中 アミラーゼと動脈硬化との関連：東温スタディ
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島朋知, 野田愛, Andrew Steptoe, 高橋香帆, 丸山広達, 友岡清秀, 斉藤功, 谷川武
2. 発表標題 唾液中 アミラーゼ活性と動脈硬化指標CAVIとの関連：東温スタディ
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長島萌実, 野田愛, 丸山広達, 友岡清秀, 斉藤功, 谷川武
2. 発表標題 教育歴と動脈硬化指標CAVIとの関連の縦断的検討：東温スタディ
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東温スタディ https://www.toon-study.jp/ 順天堂大学医学部公衆衛生学講座 https://www.juntendo.ac.jp/academics/graduate/med/research/labo/kosyu_eisei.html 東温スタディ 地域住民とともに歩む疫学研究と予防活動 https://www.toon-study.jp/ Whitehall III - UCL - London's Global University https://www.ucl.ac.uk/iehc/research/epidemiology-public-health/research/whitehallIII

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ステプトウ アンドリュー (Steptoe Andrew)	ロンドン大学・人口健康科学部・教授	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ブルーナ エリック (Brunner Eric)	ロンドン大学・人口健康科学部・教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
イギリス	University College London			