遺伝的ストレス感受性と社会環境との交互作用に基づく高血圧発症機序の解明

島根大学研究機構戦略的研究推進センター
専任講師　濱野 強

（共同研究者）
島根大学医学部環境予防医学　研究員　武田 美輪子
島根大学医学部病態病理学　講師　磯村 実
島根大学医学部付属病院　主任臨床検査技師　松田　親史
島根大学医学部病態病理学　教授　並河 徹

はじめに

高血圧症は、脳卒中や冠動脈疾患における危険因子であり、脳卒中発症の62％、冠動脈疾患発症の46％に寄与することが報告されている[1]。我が国における高血圧症患者は、約4,000万人と推定され[1]、その対策が強く求められている。そうした背景の中で高血圧症の危険因子としては、遺伝素因や生活習慣（喫煙習慣、運動習慣等）が報告されている[2]。さらに、近年では、こうした個人要因に加えて、社会環境要因が高血圧症に及ぼす影響についてその関心が高まっている[3]。社会環境要因について先行研究では、地域での人間関係の有り様（＝social capital, ソーシャル・キャピタル）が良好であると、血圧上昇が抑制される可能性が報告されている[3,4]。その理由については、仮説として、「ソーシャル・キャピタルがストレスのバッファー機能を果たしている可能性」が指摘されている[3]。こうした議論は、従来の個人要因に着目してきた高血圧症の危険因子をより広い視座へと再構築し、新たな研究課題として遺伝素因－社会環境要因の交互作用に基づく検討の必要性を提起している。そこで本研究では、遺伝素因としてストレス応答に影響を及ぼすことが報告されているneuropeptide Y[5]と社会環境要因であるソーシャル・キャピタルの関係に着目し高血圧症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

結　果

本研究では、島根大学生活習慣病コホート研究（Shimane COHRE Study、以下島根コホートとする）で収集したデータ・サンプルを解析で用いた。したがって、本研究の分析対象者は、1,698名である。分析対象者の特性については、表1に示す通りである。なお、島根コホートは、中山間地域で実施している調査研究であることから、平均年齢が68.0±7.7歳と高値を示

表1　分析対象者の特性

		男　性		女　性	
		人数(名)	%/平均値 ±標準偏差	人数(名)	%/平均値 ±標準偏差
年齢	(歳)	668	68.5±7.7	1,030	67.6±7.6
body mass index (BMI)	(kg/m^2)	668	22.4±2.8	1,030	22.1±3.1
学歴	(年)	655	7.8±4.4	1,006	7.6±2.5
高血圧症					
服薬治療者		218	32.7	334	32.6
未治療者		448	67.3	690	67.4
脂質異常症					
服薬治療者		69	10.3	242	23.7
未治療者		598	89.7	781	76.3
糖尿病					
服薬治療者		42	6.3	36	3.5
未治療者		625	93.7	986	96.5
喫煙					
喫煙しない		558	83.5	1,022	99.2
飲酒					
飲酒する		487	72.9	296	28.7
飲酒しない		181	27.1	734	71.3
運動習慣					
習慣なし		352	52.7	545	52.9
暮らし向き					
余裕がある		113	17.4	184	18.4
少し余裕がある		278	42.8	480	48.1
少し苦しい		165	25.4	220	22.0
苦しい		94	14.5	114	11.4
地域住民間の信頼感					
低信頼		194	30.5	409	42.0
地縁的な活動への参加					
参加していない		81	12.4	165	16.5
rs5573					
AG		298	44.9	453	44.4
GG		94	14.2	141	13.8
rs5574					
CT		268	40.6	424	41.9
TT		59	8.9	102	10.1
rs16147					
CT		291	44.1	451	44.3
TT		94	14.2	138	13.5

している。

解析では、社会環境要因であるソーシャル・キャピタルと遺伝素因（rs5573、rs5574、rs16147）の交互作用項（説明変数）を作成し、高血圧症治療の有無を被説明変数として、年齢、喫煙習慣（男性のみ）、飲酒習慣、運動習慣、body mass index（BMI）、学歴、暮らし向き、脂質異常症服薬治療有無、糖尿病服薬治療有無を調整変数とするロジスティック回帰分析を性別で層化して行った。なお、ソーシャル・キャピタルは、先行研究に基づき地域住民間の信頼感（以下、信頼感）、及び地縁的な活動への参加（以下、地縁活動）を用いた[4]。高血圧症は、問診で服薬治療中と回答した者と定義した。

表2に信頼感×rs5573、及び地縁活動×rs5573と高血圧症の解析結果を示した。その結果、女性では、信頼感の交互作用項でオッズ比の有意な上昇が認められた（OR = 1.88, 95% CI = 1.03-3.45）。つまり、rs5573でAAの表現型を有し、かつ低信頼の場合では、両者を有しない場合に比べて高血圧症のリスクが上昇することが明らかとなった。なお、地縁活動×rs5573と高血圧症では、男女ともに両者間に有意な関係を認めなかった。

表2　信頼感／地縁活動×rs5573と高血圧症との関係

	男性		女性		男性		女性	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
年齢	1.05	1.02 − 1.09	1.06	1.04 − 1.09	1.05	1.02 − 1.08	1.06	1.03 − 1.08
BMI	1.22	1.13 − 1.30	1.14	1.08 − 1.19	1.22	1.14 − 1.30	1.14	1.09 − 1.19
喫煙習慣	1.81	1.02 − 3.20	1.50	0.87 − 2.60				
飲酒習慣	0.58	0.38 − 0.90	0.88	0.63 − 1.23	0.64	0.42 − 0.98	0.89	0.64 − 1.23
運動習慣	1.15	0.80 − 1.67	1.21	0.90 − 1.63	1.16	0.80 − 1.67	1.28	0.95 − 1.71
脂質異常症	2.89	1.64 − 5.07	2.66	1.92 − 3.68	2.99	1.71 − 5.23	2.63	1.90 − 3.63
糖尿病	1.26	0.58 − 2.69	1.31	0.61 − 2.81	1.30	0.61 − 2.77	1.49	0.71 − 3.11
学歴	1.00	0.92 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10	1.00	0.92 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10
暮らし向き								
少し余裕がある	1.08	0.64 − 1.80	0.74	0.50 − 1.09	1.08	0.64 − 1.80	0.78	0.53 − 1.16
少し苦しい	1.15	0.65 − 2.04	0.70	0.44 − 1.12	1.15	0.65 − 2.01	0.72	0.46 − 1.15
苦しい	1.00	0.51 − 1.95	0.78	0.44 − 1.36	0.96	0.49 − 1.87	0.92	0.54 − 1.58
信頼感	1.02	0.68 − 1.71	0.87	0.59 − 1.27				
地縁活動					1.37	0.64 − 2.93	1.02	0.61 − 1.72
rs5573	0.88	0.56 − 2.04	0.60	0.40 − 0.91	0.83	0.56 − 1.23	0.83	0.60 − 1.15
信頼感×rs5573	0.80	0.35 − 1.81	1.88	1.03 − 3.45				
地縁活動×rs5573					1.27	0.43 − 3.75	0.76	0.34 − 1.69

注）ロジスティック回帰分析での各変数のリファレンス：喫煙習慣あり、飲酒習慣あり、運動習慣あり
脂質異常症未治療者、糖尿病未治療者、暮らし向きに余裕がある、高信頼、地縁活動に参加する、
rs5573（GG+AG）

表3に信頼感×rs5574、及び地縁活動×rs5574と高血圧症の解析結果を示した。その結果、男性では、有意傾向（0.1<p<0.05）であるが信頼感の交互作用項においてオッズ比の有意な上昇が認められた（OR = 3.57, 95% CI =0.92-13.9, p = 0.066)。つまり、rs5574でTTの表現型を有し、かつ低信頼の場合では、両者を有しない場合に比べて高血圧症のリスクが上昇することが明らかとなった。なお、地縁活動×rs5574と高血圧症では、男女ともに両者間に有意な関係を認めなかった。

表4に信頼感×rs16147、及び地縁活動×rs16147と高血圧症の解析結果を示した。その結果、女性では、有意傾向（0.1<p<0.05）であるが信頼感の交互作用項においてオッズ比の有意な上昇が認められた（OR =1.81, 95% CI =0.99-3.32, p = 0.052)。つまり、rs16147でCCの表現型を有し、かつ低信頼の場合では、両者を有しない場合に比べて高血圧症のリスクが上昇することが明らかとなった。なお、地縁活動×rs16147と高血圧症では、男女ともに両者間に有意な関係を認めなかった。

表3　信頼感／地縁活動×rs5574と高血圧症との関係

	男性		女性		男性		女性	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
年齢	1.06	1.03 − 1.09	1.06	1.04 − 1.09	1.05	1.02 − 1.08	1.06	1.03 − 1.08
BMI	1.21	1.13 − 1.29	1.14	1.09 − 1.19	1.21	1.13 − 1.30	1.14	1.08 − 1.19
喫煙習慣	1.72	0.97 − 3.04			1.46	0.85 − 2.53		
飲酒習慣	0.58	0.37 − 0.89	0.94	0.67 − 1.31	0.65	0.43 − 0.98	0.94	0.68 − 1.30
運動習慣	1.17	0.81 − 1.70	1.21	0.90 − 1.62	1.16	0.80 − 1.67	1.26	0.94 − 1.70
脂質異常症	3,04	1.72 − 5.37	2.76	1.99 − 3.84	2.92	1.66 − 5.12	2.76	1.99 − 3.82
糖尿病	1.20	0.56 − 2.58	1.28	0.60 − 2.77	1.26	0.59 − 2.70	1.52	0.72 − 3.19
学歴	0.99	0.92 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10	1.00	0.92 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10
暮らし向き								
少し余裕がある	1.05	0.63 − 1.75	0.75	0.51 − 1.11	1.06	0.64 − 1.76	0.78	0.53 − 1.16
少し苦しい	1.09	0.62 − 1.94	0.70	0.44 − 1.12	1.14	0.65 − 2.00	0.71	0.45 − 1.13
苦しい	1.00	0.51 − 1.95	0.74	0.42 − 1.31	0.93	0.48 − 1.82	0.88	0.51 − 1.51
信頼感	0.81	0.53 − 1.24	1.12	0.82 − 1.53				
地縁活動					1.53	0.87 − 2.96	0.92	0.60 − 1.39
rs5573	0.87	0.38 − 1.96	0.64	0.31 − 1.28	1.41	0.74 − 2.68	0.64	0.36 − 1.15
信頼感×rs5573	3.57	0.92 − 13.9	0.96	0.32 − 2.88				
地縁活動×rs5573					1.09	0.10 − 11.4	0.86	0.20 − 3.69

注）ロジスティック回帰分析での各変数のリファレンス：喫煙習慣あり、飲酒習慣あり、運動習慣あり
脂質異常症未治療者、糖尿病未治療者、暮らし向きに余裕がある、高信頼、地縁活動に参加する、
rs5574（TC+CC）

表4 信頼感／地縁活動×rs16147と高血圧症との関係

	男性		女性		男性		女性	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
年齢	1.05	1.02 − 1.09	1.06	1.04 − 1.09	1.05	1.02 − 1.08	1.06	1.03 − 1.08
BMI	1.21	1.13 − 1.30	1.14	1.09 − 1.19	1.22	1.13 − 1.30	1.14	1.09 − 1.19
喫煙習慣	1.78	1.01 − 3.15	1.48	0.86 − 2.57				
飲酒習慣	0.60	0.39 − 0.92	0.89	0.64 − 1.23	0.66	0.43 − 1.00	0.89	0.64 − 1.23
運動習慣	1.18	0.82 − 1.71	1.24	0.92 − 1.67	1.18	0.82 − 1.71	1.30	0.97 − 1.75
脂質異常症	2.88	1.64 − 5.06	2.66	1.92 − 3.68	2.97	1.70 − 5.19	2.62	1.90 − 3.63
糖尿病	1.28	0.59 − 2.75	1.30	0.61 − 2.79	1.32	0.62 − 2.81	1.49	0.71 − 3.11
学歴	0.99	0.91 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10	0.99	0.92 − 1.08	1.02	0.95 − 1.10
暮らし向き								
少し余裕がある	1.05	0.63 − 1.76	0.71	0.48 − 1.06	1.07	0.64 − 1.78	0.76	0.51 − 1.12
少し苦しい	1.14	0.64 − 2.01	0.68	0.42 − 1.08	1.14	0.65 − 2.00	0.70	0.44 − 1.11
苦しい	0.98	0.50 − 1.92	0.75	0.43 − 1.32	0.95	0.49 − 1.86	0.89	0.52 − 1.53
信頼感	0.97	0.57 − 1.65	0.88	0.60 − 1.29				
地縁活動					1.32	0.61 − 2.86	1.05	0.62 − 1.78
rs16147	0.90	0.57 − 1.43	0.61	0.41 − 0.92	0.86	0.58 − 1.28	0.83	0.60 − 1.14
信頼感×rs16147	0.88	0.39 − 1.99	0.81	0.99 − 3.32				
地縁活動×rs16147					1.31	0.44 − 3.88	0.75	0.34 − 1.68

注）ロジスティック回帰分析での各変数のリファレンス：喫煙習慣あり、飲酒習慣あり、運動習慣あり
脂質異常症未治療者、糖尿病未治療者、暮らし向きに余裕がある、高信頼、地縁活動に参加する、
rs16147（TC+TT）

考　察

本研究より男性では信頼感とrs5574の交互作用項、女性では信頼感とrs5573、rs16174の交互作用項において高血圧症のリスクを上昇させている可能性を認めた。本成果は、遺伝素因と社会環境要因の関係を論じた初めての研究成果として位置付けられる。従来、高血圧症の危険因子に関する検討では、個人要因に着目して議論が進められてきたが、本研究成果より個人が生活している社会環境との関係を踏まえ検討していく必要性が示唆された。以上の知見が今後の高血圧症予防を検討する上でのブレイクスルーとなり高血圧症予防に寄与することが期待される。

要　約

本研究では、遺伝素因としてストレス応答に影響を及ぼすことが報告されている遺伝素因

neuropeptideＹと社会環境要因であるソーシャル・キャピタルの関係に着目し高血圧症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果、男性では信頼感とrs5574の交互作用項、女性では信頼感とrs5573、rs16174の交互作用項において高血圧症のリスクを上昇させることが認められた。

文　献

1. Kimura G, Shimada K. Challenge for overcoming high blood pressure: Nagoya statement 2012. Hypertension Research 2012; 35: 963.
2. Chobanian AV, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–1252.
3. Hamano T, et al. Contributions of social context to blood pressure: findings from a multilevel analysis of social capital and systolic blood pressure. Am J Hypertens 2011; 24: 643–646.
4. Hamano T, et al. Social Capital and Mental Health in Japan: A multilevel analysis. PLoS One 2010;5:e13214.
5. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, Enoch MA, Scott D, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. Nature 2008; 452: 997–1001.