心理社会的因子の生活習慣病リスクに影響する尿中バイオマーカーの疫学的検討

佐賀大学医学部 社会医学講座 予防医学分野
助教　島ノ江 千里

（共同研究者）
佐賀大学医学部 社会医学講座 環境医学分野　講師　松本 明子
佐賀大学医学部 社会医学講座 予防医学分野　講師　原 めぐみ
佐賀大学医学部 社会医学講座 予防医学分野　講師　西田 裕一郎
佐賀大学医学部 社会医学講座 予防医学分野　教授　田中 恵太郎

1. はじめに

心理社会的ストレスは、これまで主に精神的健康との関連が検討されてきたが、循環器疾患などの生活習慣病との関連についても報告されている[1,2]。このメカニズムとして心理ストレスによる健康行動（喫煙、食事、飲酒など）への影響が考えられるが、生物学的なメカニズムについては不明なままである。

近年、心理社会的ストレスとテロメアDNAの短縮との関連が報告されており[3]、このメカニズムとして酸化ストレスによるDNA損傷が考えられている[4]。さらに、酸化ストレスは循環器疾患やがんなどとの関連も示されていることから[5-7]、心理社会的ストレスと生活習慣病との関連メカニズムとして、酸化ストレスが関与している可能性が考えられる。

8-hydroxy-deoxyguanosine（8OHdG）は、酸化ストレスによるDNA損傷に対する修復酵素の作用により尿中に排出されるDNA酸化損傷マーカーである（図1）。ラットにおいて、心理社会的ストレス（隔離）の暴露期間は視床下部の8OHdGの増加と関連していたが[8]、ヒトでの検討は不十分である。本研究の目的は、心理社会的ストレスと尿中の8OHdGとの関連を日本人の一般住民で疫学的に検討することである。

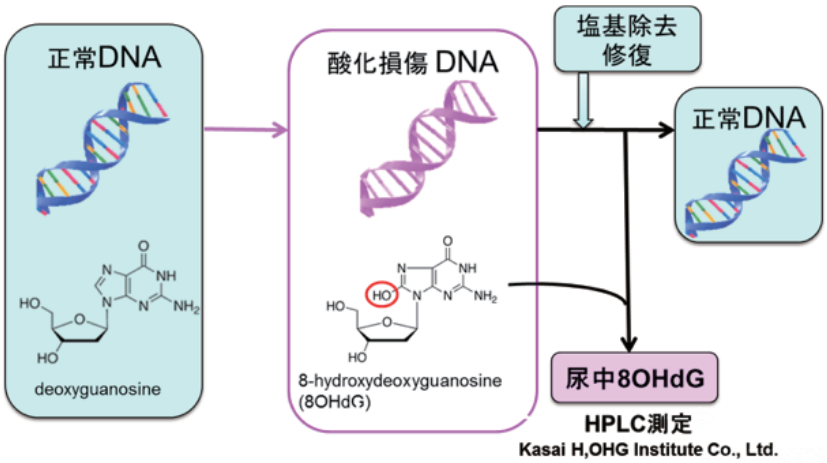

図1. DNA損傷と 8-hydroxydeoxyguanosine （8OHdG）

2. 方　法

2-1. 調査方法

日本多施設コホート研究(J-MICC Study)の佐賀地区でのベースライン調査と第二次調査(5年後調査）に参加した一般住民8,454名（40 ～ 69歳）を対象とした。同じ質問票を用いた対面調査により、ベースライン調査(2005 ～ 2007年)と5年後調査(2010 ～ 2012年)を実施した。

2-2. 測定項目と測定方法

心理社会的因子：心理社会的因子については、2時点の調査の合計スコアを算出した。

- 「自覚ストレス」：最近1年間にストレスを感じた頻度(4段階評価)
- 「ストレス対処行動」：問題や出来事に対して、感情表出、支援希求、肯定的解釈、積極的問題解決、なりゆきまかせにする頻度(5項目ごとに4段階評価)
- 「社会的支援」：家族、友達などの身近な人からの情動的な支援を受ける頻度。「世話をしてくれる」「励ましてくれる」「相談にのってくれる」「仕事や家事を助けてくれる」（各項目4段階評価の合計スコア、Cronbach's α=0.81))

尿中8OHdG値とクレアチニン値：5年後調査において起床時尿を採取し、HPLC-ECD法により測定した(OHG Institute Co., Ltd.)[9]。

その他：5年後調査時に評価、および測定した。

- 抑うつ：Self-rating Depression Scale(SDS)を用いた対面調査
- がん、糖尿病の罹患、および治療歴：質問紙による対面調査
- ビタミン剤の摂取、高脂血症剤の服用：質問紙による対面調査
- 現在の喫煙状況と過去の喫煙歴：質問紙による対面調査
- Body mass index：身長と体重を測定して算出。

2-3. 統計解析

これまでに糖尿病、がんなどの既往がある者、ベースライン調査時にうつ病に罹患していた者、心理社会的因子と8OHdGの値に欠損がある者を除外した6,974名について解析した。心理社会的因子（自覚ストレス、ストレス対処行動、社会的支援)、および抑うつのスコアと8OHdG値（クレアチニン補正後）の相関については、スピアマンの順位相関係数を求めた。さらに、自覚ストレスと8OHdGとの関連を検討するために、自覚ストレスのスコアを4群(Q1＝5点未満、Q2＝5点以上6点未満、Q3=6点以上7点未満、Q4=7点以上）に分類し、クレアチニン値で補正した8OHdG値を対数変換して(連続変数)、共分散分析を行った。自覚ストレスの各群について、8OHdGの調整幾何平均値を推定し、重回帰分析を用いて傾向性の検定を行った。この関連に影響する可能性がある因子として、性、年齢、生活習慣因子(喫煙状況、Body Mass Index、ビタミン剤、高脂血症剤などの抗酸化物質の摂取状況)、心理社会的因子(ストレス対処行動、社会的支援)、および抑うつを補正した解析を行った。

3. 結　果

3-1. 対象者の基本特性

本研究の解析対象者6,974名の特性は表1に示すとおりである。男性2,733名（39%）、平均年齢は60.8±8.1歳、クレアチニン補正した尿中8OHdGの平均値は4.4±2.1 ng/mgであった。

表 1. 対象者の基本特性

	全対象者	男性	女性
n (%)	6974 (100)	2733 (39)	4241 (61)
年齢　(5年後調査時)	60.6 (8.1)	61.1 (8.0)	60.3 (8.2)
8-OHdG / creatinine (ng/mg)	4.4 (2.1)	4.1 (1.9)	4.6 (2.3)
自覚ストレス(スコア)	6.0 (1.4)	5.7 (1.4)	6.2 (1.3)
Body mass index (kg/m2)	22.8 (3.1)	23.7 (2.9)	22.2 (3.1)
喫煙　(*n*,%)　吸わない	4545 (65)	760 (28)	3785 (89)
やめた	1559 (22)	1312 (48)	247 (6)
吸う	868 (13)	661 (24)	207 (5)
ビタミン剤の摂取　(*n*, %)	2238 (32)	720 (26)	1518 (36)
高脂血症剤の服用　(*n*, %)	1121 (16)	375 (14)	746 (18)
ストレス対処行動　(スコア)			
感情表出	4.1 (1.1)	4.1 (1.1)	4.1 (1.1)
支援希求	3.8 (1.4)	3.1 (1.1)	4.2 (1.4)
肯定的解釈	5.1 (1.3)	4.9 (1.3)	5.2 (1.3)
積極的問題解決	5.1 (1.3)	5.2 (1.3)	5.0 (1.3)
なりゆきまかせ	4.6 (1.3)	4.3 (1.3)	4.7 (1.3)
社会的支援　(スコア)	18.8 (5.0)	18.8 (5.0)	18.7 (5.0)
抑うつ　(SDSスコア)	39.7 (7.8)	38.6 (7.5)	40.4 (7.9)
閉経　(*n*,%)			3439 (81)

注) 数値は平均値(SD)、あるいは人数(%)を示した。　SDS;Self-rating depression scale

3-2. 8OHdGと自覚ストレス、および変数間の相関

表2に、変数間の相関を示した。クレアチニン補正した尿中8OHdG値は、女性、高齢者で有意に高かった。一方、自覚ストレスは女性、若年者で高く、自覚ストレスが高いと４つのストレス対処行動（感情表出、支援希求、積極的問題解決、なりゆきまかせ）の使用頻度は高かった。また、抑うつのスコアと、自覚ストレスに強い正の相関が見られた（$r = 0.328$, $P < 0.05$）。

表2. 8OHdGと自覚ストレス、および変数間の相関

	8OHdG	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.自覚ストレス	-0.009									
2.性別(女性)	**0.134**	**0.170**								
3.年齢	**0.194**	**-0.299**	**-0.050**							
ストレス対処行動										
4.感情表出	-0.002	**0.177**	**0.004**	**-0.106**						
5.支援希求	0.008	**0.252**	**0.369**	**-0.235**	**0.206**					
6.肯定的解釈	0.008	0.022	**0.085**	**-0.068**	0.024	**0.210**				
7.積極的問題解決	**-0.029**	**0.139**	**-0.054**	**-0.118**	**0.090**	**0.195**	**0.455**			
8.なりゆきまかせ	0.006	**0.042**	**0.128**	**-0.108**	**0.044**	**0.055**	**0.057**	**-0.185**		
9.社会的支援	-0.006	0.005	-0.010	**-0.073**	**0.121**	**0.348**	**0.215**	**0.241**	-0.013	
10.抑うつ	-0.009	**0.328**	**0.082**	**-0.115**	**0.094**	**0.037**	**-0.170**	**-0.088**	**0.035**	**-0.139**

注) 数値はスピアマン順位相関係数を示した。**太字**：$P < 0.05$

3-3. 自覚ストレスと尿中8OHdGとの関連

性・年齢を補正した関連の検討では、自覚ストレスの高さと8OHdG値に有意な正の関連がみられた(表3：Model 1：$P_{trend} = 0.011$)。つぎに、この関連に影響する可能性がある生活習慣因子、心理社会的因子、抑うつを順次補正した。その結果、自覚ストレスと8OHdGの関連は、生活習慣（Body mass index、喫煙、ビタミン剤の摂取、高脂血症剤の服用）を補正すると関連は弱まる傾向が見られたが（表3：Model 2：$P_{trend} = 0.026$)、ストレス対処行動や社会的支援、抑うつで補正した後も関連は有意なままであった(表3：Model 3：$P_{trend} = 0.009$)。

表3. 自覚ストレスと尿中8OHdGとの関連

Model		自覚ストレス Q1	Q2	Q3	Q4	P_{trend}
	n	*1055*	*1209*	*2260*	*2450*	
Model 1	平均値[a]	3.80	3.92	3.92	4.00	0.011
	(95% CI)	(3.69-3.92)	(3.81-4.03)	(3.85-4.00)	(3.92-4.08)	
Model 2	平均値	3.81	3.93	3.92	3.99	0.026
	(95% CI)	(3.70-3.93)	(3.83-4.04)	(3.85-4.00)	(3.91-4.06)	
Model 3	平均値	3.79	3.92	3.92	4.00	0.009
	(95% CI)	(3.68-3.91)	(3.81-4.02)	(3.84-4.00)	(3.92-4.08)	

注) 平均値；8OHdG/creatinine 調整幾何平均値 (ng/mg)、95%CI；95% Confidential Intervals、
Model1：性、年齢補正、Model2：Model1 + Body Mass Index、喫煙、ビタミン剤の摂取、高脂血症薬の服用、
Model3：Model2+ 5つのストレス対処行動、社会的支援、抑うつ(SDS)

考　察

自覚ストレスと尿中の8OHdG値には有意な正の関連がみられ、この関連は、これまで酸化ストレスとの関連が報告されている喫煙やBMI[10]、抑うつ[11]からも独立した関連だった（表3: Model 3）。この結果は、心理社会的ストレスを感じる頻度の高さがDNA酸化損傷と関連していることを示唆する。先行研究において、8OHdGとがんや循環器疾患などの生活習慣病との関連が報告されていることから[6,7]、今後、心理社会的ストレスと生活習慣病の関連における8OHdGのバイオマーカーとしての意義をコホート研究によって明らかしていきたい。

要　約

自覚ストレスとDNA酸化損傷マーカーである8OHdGとの関連について、大規模な疫学的検討を行った。約7,000名の対象者において、5年ごとの2時点で評価した自覚ストレスの高さと8OHdG値は、生活習慣、抗酸化物質の摂取、抑うつの影響を補正しても有意な正の関連を示した。本研究の結果は、尿中の8OHdG値は心理社会的ストレスと生活習慣病の関連を説明するバイオマーカーとなる可能性を示唆するが、さらに疾患発症との関連やDNA酸化損傷に関与する遺伝的要因などについての検討が必要である。

謝　辞

本研究において、8OHdGを測定していただきました産業医科大学　職業性腫瘍学　葛西宏先生、河井一明先生、Yun-Shan Li先生に心より御礼申し上げます。

文　献

1. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries（ the INTERHEART study）: case-control study. Lancet. 2004;364（9438）:953-962.
2. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho（JACC Study）. Circulation. 2002;106（10）:1229-1236.
3. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101（49）:17312-17315.
4. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, et al. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? Free Radic Biol Med. 2008;44（3）:235-246.
5. Amati M, Tomasetti M, Scartozzi M, et al. Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17（1）:163-170.

6. Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. Circulation. 2002;106（8）:927-932.
7. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. Clin Chim Acta. 2003;334（1-2）:87-94.
8. Colaianna M, Schiavone S, Zotti M, et al. Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2013;18（12）:1385-1399.
9. Kasai H, Svoboda P, Yamasaki S, et al. Simultaneous determination of 8-hydroxydeoyguanosine, a marker of oxidative stress, and creatinine, a standardization compound, in urine. Ind Health. 2005;43（2）:333-336.
10. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, et al. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. Carcinogenesis. 1992;13（12）:2241-2247.
11. Duffy SL, Lagopoulos J, Cockayne N, et al. Oxidative stress and depressive symptoms in older adults: A magnetic resonance spectroscopy study. J Affect Disord. 2015;180:29-35.