

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460819

研究課題名(和文)夜勤労働の前立腺疾患リスクにおける老化バイオマーカーの関連についての縦断研究

研究課題名(英文)The effects of shift work for trend of serum PSA and DHEA-S

## 研究代表者

森河 裕子 (MORIKAWA, Yuko)

金沢医科大学・看護学部・教授

研究者番号：20210156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は前立腺特異抗原PSAおよび副腎アンドロゲンDHEA-Sの経年変化と、夜勤交代勤務の関連を明らかにすることである。対象は製造工場の中年男性従業員。PSAは50歳以上の251人への4年間の変化、DHEA-Sは40歳以上756人の1年間の変化をみた。PSAの変化量、PSA新規有所見の発生に職種・勤務体制は関連がなかった。DHEA-Sは深夜勤務なし群では増加したが、深夜勤務あり群では減少し、有意な違いが認められた。以上の結果より、深夜勤務は副腎アンドロゲンDHEA-Sの加齢に伴う低下を加速する可能性が示唆された。前立腺腫瘍性変化に対する夜勤交代勤務の影響については明らかではない。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship of night and shift work and four year change of serum prostatic specific antigen (PSA) and one year change of adrenal androgen (DHEA-S). The numbers of subjects were 251 employees aged 50 and over for PSA study and 756 employees aged 40 and over for DHEA-S study. The number of participants whose PSA exceeded the normal range after 4 years was eleven. Night work or shift work did not show any relationship for increase of PSA. DHEA-S decreased with age. The level and trend of changes of DHEA-S for one year was different among the groups categorised by work schedule. Participants engaged in night work showed more decrease of DHEA-S compared with others. It suggested that night work might accelerate an aging change of DHEA-S. However, the effects of night work on prostate should be studied more.

研究分野：医歯薬学

キーワード：深夜勤務 交代勤務 前立腺 副腎アンドロゲン DHEA-S PSA 加齢

## 1. 研究開始当初の背景

2007年には国際がん研究機関(IARC)は交代勤務をがんのリスクとなる可能性のある因子(Group2A)に加えた。夜勤交代勤務とがんとの関連では、乳がんについてはほぼ一致した見解になっている。しかし、前立腺がんについては、システマティック・レビューにおいて夜勤交代勤務者の前立腺がんの相対危険度は1.24と有意であったとの報告もある(Rao Dら, 2015)が、まだ報告は少ない。我が国からはKuboらがJACC Studyデータを用いて、夜勤交代勤務者では日勤者に比べて前立腺がんリスクが3.0倍高かったことを報告した(Kubo T, 2006)。PSAは前立腺がんのマーカーであり、がんの早期発見に役立つ数少ないマーカーの一つである。しかし、これまでのところPSAを用いて、夜勤交代勤務との関連を検討した研究はほとんどない。そこで、我々は平成22~24年に一製造工場の50歳以上の労働者を対象に横断調査を行い、PSAと勤務との関連を分析したが、有意な関連は認められなかった。

夜勤交代勤務ががんのリスクを高めるメカニズムについても未知の部分が多い。夜勤交代勤務による概日リズムのずれが内分泌環境を変化させることが一因として推定されている。夜間に働くことによるメラトニン分泌の低下が性ホルモンの制御を修飾することや、メラトニンのもつ抗腫瘍作用の不足が関与しているとも推測されている。性ホルモンの中では、副腎アンドロゲン(DHEA, DHEA-S)は加齢に伴い減衰する老化バイオマーカーと認識されている。そのレベルが生命予後に関連するとの報告がある(Roth GS, 2002)。夜勤交代勤務が副腎アンドロゲンの加齢に伴う推移に関連している可能性があるが、研究されていない。

以上より、夜勤交代勤務と前立腺腫瘍との関連、またホルモン環境への影響について更なる研究の蓄積が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は、夜勤交代勤務による概日リズムの乱れが、ホルモン依存性がんの一つである前立腺がんのリスク要因であるとの仮説を検証するための研究の一環として、次の2点を明らかにする。前立腺特異抗原PSAレベルの経年変化と夜勤交代勤務への暴露の関連を明らかにする。副腎アンドロゲン(DHEA-S)の経年変化と夜勤交代勤務への暴露の関連を明らかにする。

## 3. 研究の方法

本研究は金沢医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認(2014年4月2日)を得て行った。また、対象事業所において事業所代表者および従業員の代表を含む安全衛生委員会で承認を得て実施した。

(1) 対象：一つの軽金属工場に勤務する男性従業員のうち、労働安全衛生法に基づく定期健康診断を受診した40歳以上(平成26年度の年齢)62歳未満のものを対象とした。

(2) 調査項目：2014年はDHEA-Sを、2015年はDHEA-S(CIEIA法 by BML)とPSA(タンデム)を測定した。また夜勤交代勤務の有無、職種、ストレス、抑うつ傾向(CESD)などの仕事要因については、2014年に自記式質問紙調査を行った。

(3) レコードリンケージ：

研究 (前立腺特異抗原PSAレベルの経年変化に関する研究)では、平成27年のPSAと平成23年のPSA(対象50歳以上)を結合した。平成27年にPSAを測定したもののうち、平成23年時点に50歳以上でPSA測定の対象年齢であったのは307人であった。このうち平成23年のPSA測定値があったのは251人(81.8%)であり、これを解析対象とした。

研究 (副腎アンドロゲン(DHEA-S)の経年変化)では、2014年度のDHEA-Sおよび健診データ、質問紙調査データと2015年はDHEA-Sを結合した。平成26年にDHEA-Sを測定できたも

のは922人、このうち2015年にもDHEASを測定できたのは796人(86.3%)であった。さらに職種・勤務形態など分析に必要なデータが揃っていたもの756人を解析対象とした。

(4) 解析方法:

研究 PSAが2011年には正常範囲であり2015年には有所見(PSA、4.0ng/ml以上)を新規有所見者として職種・勤務体制との関連を年齢、主な健診性正規を調整し分析した(多重ロジスティックモデル)。また、PSAの変化量に関連する要因を重回帰分析にて検討した。  
研究 DHEAS(2014)の関連要因の横断分析を行った(重回帰分析)。次いで、2014年と2015年の値の変化を2014年の職種・勤務体制間で比較した(一般線形モデル、反復測定、共分散分析)。職種、勤務体制のグループ分けは事務系職種、現業系職種で深夜勤務なし、現業系職種で深夜勤務ありとした。統計解析にはSPSSv.22.0(IBM)を用いた。

#### 4. 研究成果

研究 PSAと夜勤・交代勤務:平成27年は251人中14人(5.6%)がPSA有所見であった。また、ベースラインは正常範囲内で4年後に有所見であったのは11人であった。有所見者の新規発生と職種・勤務体制は関連がなかった。PSAの変化量にも職種・勤務体制の3群間で差がなかった。

研究 DHEA-Sと夜勤・交代勤務

ア. 横断分析(表1、図1):血清中のDHEA-S値と最も強く関連していたのは年齢であった(重回帰分析、R二乗0.207)。職種・勤務体制による3群間で、DHEA-S値に有意差はなかった。また深夜勤務の有無による2群間でも有意差はなかった。

イ. 縦断分析(図2、表2):DHEA-Sの1年間の変化の方向は、増加、減少ほぼ同数であった。

1年間のDHEA-Sの変化と勤務体制の関係を一般線形モデル(反復測定、共変量(年齢)で分

析した。事務系、現業系・深夜勤務なし群では年齢調整推定値が増加していたのに対して、現業系・深夜勤務あり群では減少していた。また、職種を分けずに深夜勤務の有無による2群で比較したところ、「深夜勤務あり」群は減少、「なし」群は低下し、有意な違いが認められた。

図1 DHEA-Sと年齢の単相関

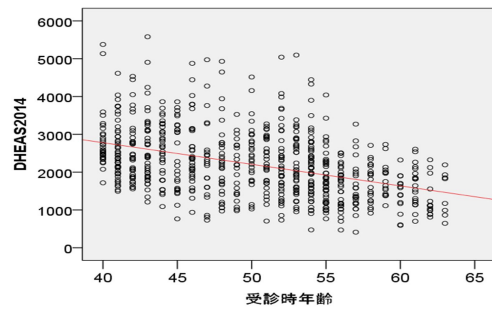


表1 DHEA-Sと年齢、健診成績との関連

因子	$\beta$	SE	標準化 $\beta$	t	p
(定数)	3204.79	620.05			
年齢	-54.36	4.80	-0.40	-11.317	<0.001
BMI	18.84	9.52	0.08	1.98	0.048
ヘマトクリット	20.58	10.70	0.07	1.922	0.055
LDLコレステロール	1.53	0.92	0.06	1.655	0.098
HDLコレステロール	5.67	2.09	0.10	2.71	0.007
HbA1c	-73.48	41.86	-0.06	-1.755	0.060
喫煙(なし/あり)	88.26	60.95	0.05	1.448	0.148
飲酒習慣 <sup>a)</sup>	72.09	45.75	0.06	1.576	0.115
運動習慣(あり/なし)	57.26	63.38	0.03	0.85	0.396

<sup>a)</sup>飲酒習慣:機会飲酒/週あたり日本酒換算14合未満/週日本酒換算14合以上

図2 DHEA-Sの変化量(2014年値-2015年値)の分布

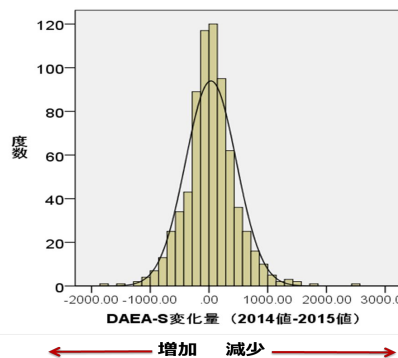


表2 1年間のDHEA-Sの変化と勤務体制との関連(一般線形モデル、反復測定、共変量:年齢)

(1) 職種\*勤務体制(2014年)による3群間比較

対象数	調査年	推定平均 (ng/ml)	95%信頼区間	
事務系	2014	2241.8	2118.9	2364.6
	2015	2298.5	2173.8	2423.1
現業系・ 深夜勤務なし	2014	2177.4	2085.5	2269.2
	2015	2242.4	2149.2	2335.6
現業系・ 深夜勤務あり	2014	2225.0	2127.0	2323.0
	2015	2207.0	2107.5	2306.4

P = 0.060

(2) ベースライン時の勤務体制による2群間比較

対象数	調査年	推定平均 (ng/ml)	95%信頼区間	
深夜勤務なし	2014	2200.6	2127.8	2273.4
	2015	2262.7	2188.8	2336.5
深夜勤務あり	2014	2224.7	2126.7	2322.7
	2015	2206.7	2107.3	2306.1

P = 0.018

以上の結果より、PSA の 4 年間上昇に関しては夜勤交代勤務の影響は認められなかった。ただし、追跡可能対象数および新規有所見者数が少なく、本研究をもって結論づけることはできない。

副腎アンドロゲン DHEA-S は加齢に伴って低下するホルモンであるが、深夜勤務はそれを加速する可能性が示唆された。しかし、2 時点の測定では経年変化をみるには不十分であり、今後さらに測定点を増やして評価する必要があると考えられた。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Nagasawa S, Nakagawa H, 他 4 名 . The effects of age on the relationships between work-related factors and heavy drinking. J Occup Health 2014;56:141-149. (査読有)

〔学会発表〕(計 2 件)

森河裕子, 中川秀昭, 櫻井勝, 長澤晋哉, 他 3 名 . 副腎アンドロゲンの加齢による変化と夜勤交代勤務の関連 . 第 89 回日本産業衛生学会 (平成 28 年 5 月 25 日、福島県福島市働く婦人の家)

Morikawa Y, Sakurai M, Nagasawa S, Nakamura K, Nakagawa H, 他 4 名 . Interaction of shift work and aging on sleep: a longitudinal study among factory workers. 22<sup>nd</sup> International Symposium on Shiftwork and Working Time. (Elsinore, Denmark, June 2015.6.9)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

森河 裕子 (MORIKAWA, Yuko)  
金沢医科大学・看護学部・教授  
研究者番号 : 20210156

### (2)研究分担者

中川 秀昭 (NAKAGAWA, Hideaki)  
金沢医科大学・総合医学研究所・教授  
研究者番号 : 00097437

### (3)連携研究者

西条 旨子 (NISHIJO, Muneko)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 40198461

櫻井 勝 (SAKURAI, Masaru)

金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 90397216

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)  
北海道大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 80422898

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)  
金沢医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 30510341