

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282190

研究課題名(和文) 職業性ストレスの新しい免疫指標の開発に関する縦断研究

研究課題名(英文) Development of new immune indicators for job stress by a prospective study design

研究代表者

中田 光紀(Nakata, Akinori)

産業医科大学・産業保健学部・教授

研究者番号：80333384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は男性労働者を対象に、職業性ストレスに鋭敏に反応する免疫指標を開発することを目的とした。企業の健診期間中に男性309名の血清を採取し、サイトカイン10種類と高感度C反応タンパク質(hs-CRP)を測定し、同時に職業性ストレスに関する広範な調査を実施した。その結果、交絡因子を考慮した後でもIL-6、IL-8、TNF- α 、IL-12ならびにIL-10等の炎症性マーカーは職務満足感、同僚ならびに家族の社会的支援、ワークエンゲージメントと負の相関を示し、うつ症状とは正の相関を示した。職場の快・不快ストレスは炎症マーカーと関連し、職業性ストレスの鋭敏な指標になる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop sensitive immune markers against job stress in a cohort of male employees. A total of 309 healthy white-collar male employees underwent a blood draw for the measurement of 10 different cytokines and high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), and completed a wide range of job stress questions including depressive symptoms during annual health check-up. Results revealed that pro-inflammatory markers such as IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12, IL-10 were inversely associated with job satisfaction, social support from coworkers and family, work engagement, but positively related to depressive symptoms, after controlling for various confounders. We suggest that positive and negative job stresses both react to pro-inflammatory markers which may serve as sensitive markers against various job stresses.

研究分野：産業衛生学

キーワード：職業性ストレス 免疫指標 縦断研究 炎症 サイトカイン 労働衛生

1. 研究開始当初の背景

ここ数十年の急速な技術革新や高度情報化、グローバル化の進展によって日本人労働者が抱える仕事のストレスは増大している。厚生労働省が2012年に発表した労働者の健康状況調査によると、「強い不安、悩み、ストレス」がある労働者は再び6割を越え、下方硬直性がうかがえる。このような現状の慢性化は労働者のうつ病や自殺者の増加に拍車をかけ、結果的に労働生産性の低下の遠因となっている。

国内では、これまでに職業性ストレス対策を講じたうつ病の第一次予防等が活発に行われてきたが、これらは自記式もしくは聞き取り式問診調査の結果が主要なアウトカムとして用いられたために客観性が高いとは言い難い。それ故に、職業性ストレス曝露やメンタルヘルスの悪化の程度を未然に検出する客観的なシステムの開発が必要であると考えられるようになった。

労働の現場では、仕事のストレスやメンタルヘルスの悪化を未然に検知し、深刻な状態に陥る前にそのような者を検出できる客観的かつ簡便なシステムの構築が、現在も求められている。

一方、職場ストレス・過重労働を客観的に評価する指標として、血中ホルモン濃度、各種免疫指標、神経画像手法、自律神経機能などの研究や指標の開発が行われてきたが、コストや手間の観点から、労働の現場で日常的に活用するには至っていない。

例えば、我々の研究では過重労働、長時間残業及び職業性ストレスがナチュラルキラー(NK)細胞活性やヘルパーTリンパ球数を低下させること(Nakata. Methods Mol Biol 2012)や職場の上司の社会的支援が少ないと炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン(IL)-6を増加させること(Nakata et al. Ann Behav Med 2014)等を報告し、ストレスの影響を免疫学的に立証したが、一方、NK細胞活性、リンパ球分画数やインターロイキン等を測定するには被験者から5~10mlの全血が必要であることから被験者の負担も多く、また測定コストも比較的高額であるという欠点もある。図1に、これまでの研究成果を示す。このようなトレード・オフの関係はあるものの、被験者への負担が最も少ないデザインと

して、定期健診の機会を利用することが有効であると考えられた。定期健診では、健診必須項目測定のため採血を行うが、血液の全てが使用されるわけではなく、少なからず残血液が発生する。その残血液を研究目的用に有効利用すれば被験者の負担も少なく、参加者も多くなり、新しい職業性ストレスの免疫指標の開発に至ると考えた。

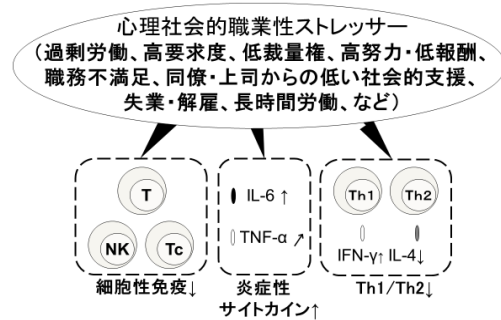


図1 職業性ストレスと免疫系の関連を示す模式図

最近では、免疫測定技術の進歩によって、微量の血清(50 μl程度)で多種類のサイトカインを網羅的に同時測定できるシステム(マルチプレックスサスペンションアレイ)が開発され、このシステムの導入によって血液量が微量で済む。さらに、本研究により労働者の過重労働・職場ストレスの鋭敏な免疫指標が開発できれば、将来的に健診等においても活用される可能性あり、また、過重労働やストレス対策、種々の生活習慣病の予防への貢献、主観的査定からの脱却による裁判等の司法上の諸問題の解決等、現在、社会問題となっている多くの重要な事項の解決の糸口が見いだされる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、職業性ストレスの健康影響を免疫学的に明らかにすること、職業性ストレスを鋭敏に検出するサイトカインを探索すること、職業性ストレスのサイトカインネットワークメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

【平成26年度】

初年度は調査対象企業の選定と交渉、健診機関との調整、調査票の完成、サイトカインの測定系の準備を行った。同時に、研究開始前に産業医科大学の倫理委員会の承諾を得た。

サンプリングにあたっては、2年の間に異動によって対象者の自然減が起きないような企業・部署を選定した。

【平成27年度】

平成27年5月～6月にかけて、電子系企業男性従業員約350名の健診期間が開始される前に、本研究への参加を呼びかけ、その内約309名が参加した。職業性ストレスに関する調査（労働負荷、仕事のコントロール、努力・報酬不均衡、対人葛藤、仕事のやりがい、職務満足感、組織の公正性、等）ならびに労働時間、休日出勤等についての詳細な調査を調査票を用いて行った。同時に、サイトカイン10種類（IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α ）、C反応蛋白(CRP)を測定した。

【平成28年度】

平成28年5月～6月にかけて、上記の電子系企業男性従業員を対象に追跡調査を行い、同時に上記サイトカイン10種類と高感度CRPを測定した。267名が追跡可能であった。

4. 研究成果

【平成27年度】

平成27年の横断的調査から、職務満足感にはIL-10ならびにIFN- γ の値と負の相関、上司ならびに同僚の社会的支援はTNF- α と負の相関、量的労働負荷はIL-4と正の相関、対人葛藤はIFN- γ とIL-10と負の相関、量的労働負荷は仕事のやり甲斐とTNF- α は負の相関を示した。

【平成28年度】

平成27年の調査結果と平成28年の調査結果を結合し、統計解析（相関関係）を行ったところ、2015年の職務満足感にはIL-2ならびにIL-10ならびにIFN- γ の値と負の相関、量的労働負荷はIL-4と正の相関、IL-12ならびにTNF- α と負の相関、仕事のコントロールはIFN- γ ならびにTNF- α と正の相関、仕事のやりがいはIL-8と正の相関を示した。

【考察】

本研究の結果から、職業性ストレスが横断的にも縦断的にも炎症性サイトカインと関連することが示された。健診で採血され、使用済の残血液でもサイトカイン10種類を安定的に測定できることも明らかとなった。

意外にも、従来良く測定されている炎症性サイトカインであるIL-6や高感度CRP

と職業性ストレスの関連は見出されなかった。むしろ、IL-10、IFN- γ ならびにTNF- α

等の炎症性マーカーの方が、職業性ストレスに対してより鋭敏に反応することが判明した。日本人を含む東洋系の人種では、白人に比べると炎症マーカーの値が低いことから異なる相関が認められたのかもしれない(Coe et al., 2011)。また、東洋系の人種は今回の結果のように、そもそも炎症マーカーの値が低く、そのため正規分布しにくいことが知られている。その点、今回の研究では、サイトカイン測定値を比較的多くの人数から得られたこと、正規分布させる方法としてもっとも強力なBlom's Normal Score変換を行ったうえで統計解析を行ったことも原因かもしれない。今後、サイトカイン同士の組み合わせを指標とすることも行って解析をする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計28件)

中田光紀．職業性ストレスの免疫学的指標 細胞性免疫とサイトカインを中心にー産業ストレス研究 2017; 24: 197-204. 査読有

Lincoln JE, Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, Nakata A, Robinson CF. A Pilot Study of Healthy Living Options at 16 Truck Stops Across the United States. Am J Health Promot. 2017 (in press) 査読有

Nakata A. Work to live, to die, or to be happy? Ind Health. 2017; 55: 93-94. 査読無

Nagata T, Nakata A, Mori K, Maruyama T, Kawashita F, Nagata M. Occupational safety and health aspects of corporate social responsibility reporting in Japan from 2004 to 2012. BMC Public Health. 2017; 17: 381. 査読有

Nakata A. Long working hours, job satisfaction, and depressive symptoms: a community-based cross-sectional study among Japanese employees in small- and medium-scale businesses. Oncotarget. 2017 (in press) 査読有

Okamoto H, Teruya K, Nakata A, Yamaguchi Y, Matsuda T, Tsunoda T. Number of patients examined may affect natural killer cell activity

in Japanese emergency physicians: A preliminary study. *Jpn J Health & Human Ecology*. 2016; 82, 73-82. 査読有

Watanabe K, Otsuka Y, Inoue A, Sakurai K, Ui A, Nakata A. Interrelationships between job resources, vigor, exercise habit, and serum lipids in Japanese employees: a multiple group path analysis using medical checkup data. *Int J Behav Med*. 2016; 23: 410-7. 査読有

Otsuka Y, Nakata A, Sakurai K, Kawahito J. Association of suicidal ideation with job demands and job resources: a large cross-sectional study of Japanese workers. *Int J Behav Med*. 2016; 23: 418-26. 査読有
Yang H, Hitchcock E, Haldeman S, Swanson N, Lu ML, Choi B, Nakata A, Baker D. Workplace psychosocial and organizational factors for neck pain in workers in the United States. *Am J Ind Med*. 2016; 59: 549-60. 査読有
Eguchi H, Shimazu A, Kawakami N, Inoue A, Nakata A, Tsutsumi A. Work engagement and high-sensitivity C-reactive protein levels among Japanese workers: a 1-year prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015; 88: 651-8. 査読有

Yang H, Haldeman S, Nakata A, Choi B, Delp L, Baker D. Work-related risk factors for neck pain in the US working population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40: 184-92. 査読有
Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, Lincoln JE, Nakata A, Robinson CF, Sweeney MH. National survey of US long-haul truck driver health and injury: health behaviors. *J Occup Environ Med*. 2015; 57: 210-6. 査読有

Chen GX, Sieber WK, Lincoln JE, Birdsey J, Hitchcock EM, Nakata A, Robinson CF, Collins JW, Sweeney MH. NIOSH national survey of long-haul truck drivers: Injury and safety. *Accid Anal Prev*. 2015; 85: 66-72. 査読有

中田光紀. 不眠の産業疫学. *臨床精神薬理* 2015; 19: 3-11. 査読無

Nakata A, Irie M, Takahashi M. Source-specific social support and circulating inflammatory markers among white-collar employees. *Ann Behav Med* 2014; 47: 335-46. 査読有
Sakurai K, Nakata A, Ikeda T, Otsuka Y, Kawahito J. Employment type, workplace interpersonal conflict, and insomnia: a cross-sectional study of 37,646 employees in Japan. *Arch Environ Occup Health*. 2014; 69: 23-32. 査読有

Lu ML, Nakata A, Park JB, Swanson NG. Workplace psychosocial factors associated with work-related injury absence: a study from a nationally representative sample of Korean workers. *Int J Behav Med*. 2014; 21: 42-52. 査読有

Sieber WK, Robinson CF, Birdsey J, Chen GX, Hitchcock EM, Lincoln JE, Nakata A, Sweeney MH. Obesity and other risk factors: the national survey of U.S. long-haul truck driver health and injury. *Am J Ind Med*. 2014; 57: 615-26. 査読有
高波利恵, 中田光紀. 「保健指導対象者を取り巻く環境」への着目 健診機関等保健師の運動指導における認知. *日本健康教育学会誌* 2014; 22: 123-32. 査読有

北村 尚人, 中谷 淳子, 中田光紀. 睡眠問題と主観的健康感の関連 - 勤労者を対象とした大規模疫学調査 -. *産業医科大学雑誌* 2014; 36: 295-300. 査読有

[学会発表](計 36 件)

中田光紀. 幸福感・肯定感情, 睡眠と健康, 第 23 回日本行動医学会学術総会「シンポジウム 2: 睡眠と行動医学-睡眠時無呼吸症候群を中心に-」, 2017 年 3 月 17 日~2017 年 3 月 18 日, 沖縄科学技術大学院大学(沖縄県国頭郡恩納村)

中田光紀, 井澤修平. 労働者コホートを利用した精神神経免疫学的研究: 研究 1 年後の成果, 第 23 回精神神経内分泌免疫学研究会「共同研究企画セッション」, 2017 年 3 月 4 日, 東海学園大

学名古屋キャンパス(愛知県名古屋市)

Nakata A, Irie M, Takahashi M.

Overtime and immunity: A 2-year prospective study among healthy daytime white-collar employees. The 14th International Congress of Behavioral Medicine(国際学会), 2016年12月6日~2016年12月10日, Melbourne, Australia

Otsuka Y, Inoue A, Sakurai K, Nakata A.

Job demands, job control, social support, and drinking habits among Japanese employees. The 14th International Congress of Behavioral Medicine(国際学会), 2016年12月6日~2016年12月10日, Melbourne, Australia

Nakata A. Job stress and the immune system. The 6th Asia-pacific expert workshop for the psychosocial factor at work (国際学会). Keynote speaker. 2016年10月20日~2016年10月21日, Shanghai, China

Nakata A, Nagata, T, Otsuka Y.

Optimism and inflammatory markers: A preliminary study in a healthy working population. 18th World Congress of Psychophysiology (国際学会), 2016年8月31日~2016年9月4日, Havana, Cuba

Nakata A, Nagata, T, Otsuka Y.

Self-rated health and circulating cytokines: Comparisons between four different health measures and the impact of age among healthy male individuals. 18th World Congress of Psychophysiology (国際学会), 2016年8月31日~2016年9月4日, Havana, Cuba

中田光紀. 米国における働く女性の職場環境と精神保健, 第23回日本産業精神保健学会「シンポジウム6: 女性労働者と産業精神保健 女性活躍推進法をめぐる」, 2016年6月17日~2016年6月18日, KKR ホテル大阪(大阪府大阪市)

中田光紀. 労働者コホートを利用した精神神経免疫学的研究: 研究計画の紹介, 第22回精神神経内分泌免疫学研究会「共同研究企画セッション」, 2016年6月11日, 九州大学応用生理人類学研究センター(福岡県福岡市)

中田光紀. 働く人々の睡眠と健康 - 免疫系を中心に -, 産業睡眠医学フォーラム「特別講演2」, 2015年3月5日, 産業医科大学(福岡県北九州)

中田光紀. 職域における睡眠の疫学的・免疫学的研究 - 睡眠問題, メンタルヘルスと免疫系 -, 第10回九州産業職域睡眠研究会セミナー, 2015年1月23日, エルガーラホール(福岡県福岡市)

中田光紀. 労働環境, 睡眠と精神健康 - 来たるべき超高齢社会に備えて -, 第19回産業保健人間工学会「シンポジウム2: 産業保健と睡眠」, 2014年11月15日~2014年11月16日, 北九州学術研究都市学術情報センター(福岡県北九州市)

Nakata A, Irie M, Takahashi, M. Job control, job demands, and cell-mediated immune response: A 2-year prospective cohort study of white-collar workers. 17th World Congress of Psychophysiology (国際学会), 2014年9月23日~2014年9月27日, International Conference Center Hiroshima (Hiroshima, Japan)

Sonoda N, Nakata A, Irie M, Takahashi, M. The association of interpersonal conflict at work and immunity: A cross-sectional study among white-collar employees at a trading company. 17th World Congress of Psychophysiology (国際学会), 2014年9月23日~2014年9月27日, International Conference Center Hiroshima (Hiroshima, Japan)

Nakata A. Long working hours, job satisfaction, and depression among full-time employees of small- and medium-scale businesses: a community-based cross-sectional study in Japan. International Congress of Occupational Health - Work Organization and Psychosocial Factors (国際学会), 2014年9月17日~2014年9月19日, Adelaide Australia

Nakata A. Interactive panel: Worker health and psychosocial factors at work - Current and future challenges nationally and internationally. International

Congress of Occupational Health - Work Organization and Psychosocial Factors (国際学会), 2014年9月17日~2014年9月19日, Adelaide Australia

Otsuka Y, Nakata A. Suicide ideation and its related factors among Japanese workers. International Congress of Occupational Health - Work Organization and Psychosocial Factors (国際学会), 2014年9月17日~2014年9月19日, Adelaide Australia

中田光紀. 産業看護の「深化」を目指して, 第3回日本産業看護学会学術大会「大会長講演」, 2014年9月5日~2014年9月6日, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀. 実務を研究にどう「深化」させるか, 第3回日本産業看護学会学術大会「セミナー」, 2014年9月5日~2014年9月6日, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀. 職域における睡眠の疫学研究, 第87回日本産業衛生学会「自由集会: 職域における睡眠呼吸障害研究会」, 2014年5月21日~2014年5月24日, 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)

〔図書〕(計5件)

中田光紀. 海外における女性労働者のメンタルヘルス対策, 創元社, 「働く女性のストレスとメンタルヘルスケア (丸山総一郎編)」, 2017, 381 (339-50).

中田光紀. 免疫指標, NTS出版, 「商品開発・評価のための整理計測とデータ解析ノウハウ」, 2017, 298 (133-50).

中田光紀. 職業性ストレス理論モデルの開発と健康影響, ナカニシヤ出版, 「産業保健心理学(島津明人編)」。(印刷中)

中田光紀. ストレス・免疫症候群
その他の免疫疾患を含めてー. 日本臨牀社, 「免疫症候群」別冊日本臨牀, 2016, 35, 860 (834-8).

中田光紀. 仕事のストレスと睡眠障害, NTS出版, 産業衛生・疾病との係わりから最新改善対策まで「睡眠マネジメント」, 2014, 354 (40-5).

(1) 研究代表者

中田 光紀 (NAKATA, Akinori)
産業医科大学・産業保健学部・教授
研究者番号: 80333384

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

大塚 泰正 (OTSUKA, Yasumasa)
筑波大学・人間系・准教授
研究者番号: 90350371

宇井 秋子 (UI, Akiko)
産業医科大学・産業保健学部・助教
研究者番号: 00721052