

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
「労働者の健康支援」領域
「メタボロームに係る研究・開発、普及」
研究成果報告書（公表用）

令和6年3月21日現在

【研究開発テーマ】

メタボローム

【サブテーマ】

労働者における体内代謝産物の網羅的解析（メタボローム解析）による過労死、過重労働、ストレスを予見する生化学的指標の確立

【研究開発期間】

平成29年10月1日～令和6年3月31日

【研究代表者】

柴田 正行 独立行政法人労働者健康安全機構
関東労災病院 第二循環器内科部長

【研究分担者】

並木 淳郎 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 副院長
渡邊 則和 独立行政法人労働者健康安全機構
関東労災病院 循環器内科副部長
井上 信孝 医療法人財団 神戸海星病院 理事長
松村 敏幸 独立行政法人労働者健康安全機構 熊本労災病院 副院長

【研究協力者】

杉本 昌弘 東京医科大学 医学総合研究所
低侵襲医療開発総合センター 教授

1 はじめに

・長時間労働による心臓・脳血管疾患発症の危険性については、これまでに数々の報告がなされており^{1)~2)}、その予防・対策に先進国は日々施策を講じている。わが国では 2018 年から働き方改革関連法案が国会で成立し、高度プロフェッショナル技術者など例外を除き残業時間の上限を決定した。2000 年初めからは長時間労働者への産業医の面接が義務化、さらには罰則こそないものの、その後に中小企業まで適応を拡大し、過重労働対策にとどまらず、産業保健において画期的な施策を行っている。

このような流れの中で、労働者の長時間労働是正と同時に必須、かつ重要な課題として、長時間労働による生体反応の変化、心理状態の変化を的確に評価・把握することが挙げられる。表面的に健康障害として現れる前に、生体内で起きている変化が評価可能となれば、早期から治療介入が可能となる為である。

近年ではメタボローム解析を用いた新しい手法により、慢性疲労状態でアミノ酸代謝とオルニチンやシトルリンなどの肝機能との相関が考えられる物質の変化が認められるといった報告や^{3) 4)}、さらに慢性疲労状態と筋痛性脳脊髄炎ではヘムや核酸経路の物質の変化といった代謝系の指標が新たに報告されている⁵⁾。メタボロームとは代謝物（メタボライト）の総体を指す呼称である。生体内には核酸（DNA）やタンパク質のほかに、糖、有機酸、アミノ酸、ペプチドなど多くの低分子が存在し、これらが代謝物に該当する。細胞の働きを理解するとき、DNA 配列の網羅的解析（ゲノム解析）、mRNA の網羅的発現解析（トランスクリプトーム解析）、タンパク質の網羅的定量解析（プロテオーム解析）に加えて、この代謝物質の網羅的定量解析（メタボローム解析）が重要であると言われている。なぜなら DNA 上の遺伝子レベルでの変化だけでは特定の疾病の発症リスクが予測できても、現在発症の有無は分からないからである。一方、表現型に近いメタボローム解析によって現在発症しているか、あるいはその余地があるかを検知できると考えられ、今までに血中アミノ酸パターンの異常による糖尿病発症、心血管系の発症、がんの罹患状態など、観測可能な代謝物から生体内の状態をモニタリングする研究が数々報告されている^{6)~8)}。

2 研究概要

・以上を踏まえ、本研究では、このメタボローム解析を用い、長時間労働における代謝産物の特徴と、長時間労働の最も重篤な合併症である急性冠症候群患者との比較検討を行い、その代謝産物の変化の関連性、バイオマーカーの同定を明らかにする目的で計画された。

対象は当施設職員で、直近の一か月の残業時間が 80 時間を超えた月と、45 時間以内の時で各々、採血、尿、唾液を採取し、メタボローム解析を行った。もう

一つの対象は当院に入院された急性冠症候群を発症した労働者と、年齢をマッチングした当院の人間ドックを受診する労働者で、いずれも採血、尿、唾液を採取し、メタボローム解析を行った（急性冠症候群では退院時にも検体を採取）。すべての対象者は質問票を用いた心理面からのストレス評価も行った。

結果であるが、同一職員で残業時間の大小により、職業性ストレスの負荷が増加する傾向にあった。また、メタボローム解析から免疫系、損傷治癒、恒常性、および抗酸化プロセスにおいて重要な役割を果たすと思われる代謝系に変化を認めた。残業時間の増加は、慢性的な全身性炎症と酸化ストレスの増加を誘発し、それに対しての生体内防御反応と思われた。尿、唾液では明らかな代謝産物の変化を認めることは出来なかった。

急性冠症候群を発症した患者では、脂質異常と喫煙が有意に高値であった。メタボローム解析では、急性冠症候群で劇的な代謝産物の変化を認め、主な変化経路は、冠動脈狭窄による酸素供給障害によると思われる TCA 回路に関係する代謝物、加えて、酸化ストレスの増大に対し心筋保護として作用する抗酸化物質の産生において重要な役割を担っているアミノ酸代謝経路であった。興味深いことに、これら代謝系の変化は、カテーテルインターベンションにより、退院時には人間ドック群に近づく変化を認め、この改善度合いから、将来的にリスク層別化も可能となる新たな知見が得られた。さらにいくつかの血中代謝産物がトロポニンや CK-MB などの確立されたバイオマーカーよりも早期に診断できる新規の ACS マーカーとなりうることが示唆された。両群で心理的ストレスに変化はなかったものの、残業時間の大小で変化のあった代謝産物は両群で同様の変化を認める傾向があり、今後さらなる検討が必要と思われた。尿、唾液でも急性冠症候群では大きな変化を認め、一つのバイオマーカーとなる可能性が明らかとなった。

3 研究成果の社会的意義

- ・長時間労働者の健康状況を少量の血液、あるいは唾液、尿から評価可能となる。低侵襲で何度でも簡便に検査が可能となれば、より早期から介入が可能となる。
- ・唾液、尿においては職場で測定が可能となり、医療機関を受診する前に評価が可能となる。
- ・急性冠症候群のマーカーが明らかとなり、より早期の診断が可能となる。

4 主な参考文献

1. Sokejima S, Kagamimori S: Working hours as a risk factor for acute myocardial infarction in Japan: case-control study, BMJ 317: 775-780, 1998.
2. Virtanen M, Heikkila K, Kivimaki M, et al: Long Working Hours and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, Am J

Epidemiol 176: 586-596, 2012.

3. Mizuno K, Tanaka M, Watanabe Y, et al: Mental fatigue-induced decrease in levels of several plasma amino acids, J Neural Transm 114: 555-561, 2007.

4. Yamano E, Sugimoto M, Kataoka Y, et al: Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles, Sci Rep 6: 34990, 2016.

5. Germain A, Ruppert D, Levine SM, Hanson MR: Prospective Biomarkers from Plasma Metabolomics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Implicate Redox Imbalance in Disease Symptomatology, Metabolites 8(4): 90, 2018.

6. Wang TJ, Larson MG, Gerszten RE, et al: Metabolite profiles and the risk of developing diabetes, Nat Med 17: 448-453, 2011.

7. Kordalewska M, Markuszewski MJ: Metabolomics in cardiovascular diseases, J Pharm Biomed Anal 113: 121-136, 2015.

8. Sreekumar A, Poisson LM, Chinnaiyan AM, et al: Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression, Nature 457: 910-914, 2009.

5 研究成果の主な普及状況

・独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 循環器内科
柴田 正行、並木 淳郎、吉竹 功央一、酒井 孝志郎、山口 薫、大沼 善正、
渡邊 則和、近藤 武志

独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 健康診断部
木村 緑、宮下 みゆき、宮澤 瑠里子

東京医科大学 低侵襲医療開発総合センター
杉本 昌弘

独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院
佐藤 譲

過重労働下における体内代謝産物のメタボローム解析と ACS 患者との比較検討
日本職業・災害医学会会誌 第 67 巻 第 5 号 406-415 2019 年

・柴田 正行 関東労災病院 循環器内科

The characteristics of Metabolomic Profile in Acute Coronary Syndrome in Japanese

The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

2024 年

・柴田 正行 関東労災病院 循環器内科
長時間労働における体内代謝産物のメタボローム解析の特徴
第 67 回 日本職業・災害医学会学術大会 2019 年

・柴田 正行 関東労災病院 循環器内科
過重労働下における体内代謝産物のメタボローム解析の特徴と ACS 患者との比較検討
第 66 回 日本職業・災害医学会学術大会 2018 年