ライフスタイルと健康

森 本 兼 曩

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座

Lifestyle and Health

Kanehisa MORIMOTO

Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka

Abstract The total environments to which individuals have been exposed throughout the lifestages from birth to the present time have been composing the individual and community lifestyles. Such lifestyles are known to determine the risks for developments of cancers, circulatory diseases, and other chronic diseases.

To establish new theory and practice programs for disease prevention and health promotion in the environmental and preventive medicine, we have quantitatively investigated correlations of lifestyles, or ways of daily living, to comprehensive health potentials in the cohort of industrial workers. The total lifestyles were evaluated by the originally-designed 8 health-practices such as smoking, alcohol-drinking, physical exercise, and working and sleeping patterns. The data indicate that individuals having good lifestyles showed much younger health ages calculated based on the health-check-up data, and lower risks for developing lifestyle-related diseases than those with poor lifestyles.

The physical health potentials were assessed by the biomarker-measurements such as lymphocyte chromosome-DNA alterations, natural-killer activities and serum IgE levels. The psycho-mental health potentials were evaluated by both the quality-of-life-related questionnaires and the stress-related hormonal and cytokine levels such as cortisol and interleukines. The comprehensive health potentials have been shown to be significantly lower in poor-lifestyle people than in good-lifestyle ones. The changes in poor to good lifestyles through health education and learning were also shown to result in promotion of such health potentials.

Key words: lifestyle (ライフスタイル), health (健康), chromosome-DNA alterations (染色体遺伝子), natural-killer cell activity (NK細胞活性), mental health (精神心理的健康度)

序. ライフスタイル研究の今日的意義

戦後におけるわが国の疾病死亡構造は、結核等の感染症から、がん、脳血管障害、心臓病、アレルギー、糖尿病などの慢性疾患へと急激に変化した。これらいわゆる生活習慣病の場合、数十年にわたる日常のライフスタイルが遺伝素因との複雑な交絡のもとに、その発症に大きな影響を及ぼしている¹⁾。つま

り、従来のような特定の病因により、特定の疾病が発症し、死に至るという構図では、現在の疾病、健康構造を説明することが不可能になっている。日常の生活習慣にかかわる多様な要因と、遺伝素因が複雑に交絡して生ずる健康破綻を対象にした、新たな医学医療体系が必要なゆえんである。

さらに、わが国のように平均寿命が伸び、経済的にも、社会的にも、より豊かな生活を求めるようになってきた国々では、健康を維持増進して疾病を予防するとともに、日々の生活の充実感、生きがい感を高めたいとの要求を、多くの人々が持つようになった。今や、人間一人一人が持つ人生の目標や、理想的な生き方を支援するために、健康な時期に疾病を予防する手だてを積極的かつ科学的に考え、同時に生活の充実感 (Quality of life, QOL) を高めていく方

受付 1999年 8月18日 受理 1999年 8月26日
Reprint requests to: Kanehisa MORIMOTO,
Department of Social and Environmental Medicine
Osaka University Graduate School of Medicine
2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
TEL: +81(6)6879-3920 FAX: +81(6)6879-3929
E-mail: morimoto@envi.med.osaka-u.ac.jp

法を具体的に考究する医学の分野が必要とされている。

このような時代における新しい環境医学研究の課題は、個人あるいは集団レベルでのライフスタイルの醸成にかかわる多様な環境要因を総合的かつ科学的に解析し、将来における疾病発症・健康破綻の予知予測と健康増進理論を確立し、新たな医学医療の実践体系を創設することにある。

I. ライフスタイルと身体的健康度

1. ライフスタイル (健康習慣) の評価

いま、ライフスタイルという用語は個々人の具体的な日常生活習慣を表すとともに、より抽象化された個人の生きざまや健康観、人生観ともいうべき抽象概念を表現する語として用いられている²⁾。このライフスタイルは、一個の人間の誕生から現在に至るまでの数十年間に社会や家庭で遭遇してきた、両親、

教師、友人に代表される人間関係、あるいはテレビや書物を通じての知識や思考方法を個人の内部で抽象化しつつ蓄積し、状況に応じて個性的に表現しているものと規定できる。このような意味づけから、ライフスタイル環境とは、個々人あるいはコミュニティ集団のもつ環境履歴の総体として把握すべき質を持っている¹⁻³⁾。

しかしここでは、ライフスタイルを日常生活習慣としてモデル化し、定量的に評価するために、8項目 (運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、栄養バランス、朝食摂取の有無、労働時間、自覚的ストレス量) の健康習慣各項目について、森本の基準に従って良い生活習慣 (1) と悪い生活習慣 (0) を設定し、二分法で0又は1を得点として与え、その合計をHPI (健康習慣指数: Health Practice Index) 得点⁴⁻⁶⁾として各個人のライフスタイルを総合的に数値化した (図1)。

● 該当7～8個=良好 該当5～6個=中庸 該当0～4個=不良

Fig. 1 8つの健康習慣 (森本)

2. ライフスタイル (生活習慣) 特性の内的構造

17項目の生活習慣における相互の関連について相関係数を計算して検討すると (表1), 男子では、食事の規則性が朝食の摂取と高い相関を有し、さらに睡眠時間や生活の規則性とも相関が認められた。食事内容に関して、塩分摂取と栄養バランスが関連を有している。

一方、労働時間、ストレス、多忙感などは相互に弱い関連を有しており、労働による精神的負荷の惹起を示唆している。飲酒と喫煙は弱い相関があるが、上記の項目との相関はみられず、喫煙から精神的なストレスとの関連性についてはこの結果からは結論が出せない。趣味の有無においても同様である。

女性においても基本的に同じ関係が成り立っているが、間食と労働時間について男子でみられた関連が認められない。

17項目の生活習慣の分布 (表2) をみると男女ともに、食事に関する項目で悪い習慣の頻度が高く、特に、栄養バランスを考えない、塩分制限をしていない、間食を毎日するという項目が多い。男性では、労働に関するもので、長時間労働時間、多忙感、過度のストレスの自覚、及び睡眠時間の不足が見られる。女性では、多忙感やストレスの自覚、睡眠の不足は男性と同じ程度に見られるが、労働時間の超過は見られない。

趣味の活用、運動習慣は男女で同じように低いのに対し、飲酒、喫煙習慣は、男性が非常に高い。喫煙に関しては、日本男性の平均喫煙率 (55%) と等しい結果であった。

このような違いがあるにもかかわらず、男女での生活の規則性、食事の規則性、及び生活満足度がほぼ同じ水準であることは興味深い。

Table 1 生活習慣相互の関連性 (Pearson's Correlation Coefficiency)
(右上段: 男性, 左下段: 女性)

	生活 規則性	趣 味	多忙感	運動量	飲 酒	喫 煙	睡眠時間	食事 規則性	栄養 バランス
毎日の生活	1.0000	-0.0121	0.0844	0.0244	-0.0138	0.0750	0.2412	0.6033	0.1026
趣味	-0.0546	1.0000	-0.0745	0.1570	0.0257	-0.0302	-0.0395	0.0014	0.0604
多忙感	-0.0030	-0.1365	1.0000	-0.0255	0.0122	0.0265	0.0958	0.0523	-0.0823
運動量	0.0033	0.2549	-0.0538	1.0000	0.0296	0.0809	0.0633	0.0503	0.0239
飲酒習慣	0.1302	0.0794	-0.0330	0.0216	1.0000	0.1403	-0.0267	-0.0516	-0.0247
喫煙習慣	0.1811	-0.0356	-0.0824	0.0036	0.1359	1.0000	-0.0021	0.0383	0.0484
睡眠時間	0.2053	-0.0910	0.2163	0.0109	-0.0320	-0.0133	1.0000	0.2085	-0.0324
食事規則性	0.5306	0.0060	-0.0504	-0.0330	0.0278	0.1618	0.2259	1.0000	0.1265
栄養バランス	0.1564	0.1041	-0.1638	0.0056	-0.0134	0.1018	-0.0284	0.1735	1.0000
朝食摂取	0.2678	0.0773	-0.0652	0.0153	0.0703	0.0303	0.0845	0.4119	0.0922
嗜好品	0.1585	-0.0029	0.0527	0.0173	0.0663	0.0303	0.0810	0.1352	-0.0399
労働時間	-0.0282	-0.0537	-0.1150	-0.0224	-0.0089	0.0308	0.0720	-0.0355	-0.0892
自覚的ストレス	-0.0137	0.1085	0.0442	0.1015	0.0531	-0.0203	0.0467	0.0100	-0.0946
体調変化	0.0514	0.0027	0.0237	0.1015	0.0530	0.0276	0.0357	0.0713	0.0626
生活満足度	0.0931	0.0827	-0.1583	0.1494	0.0122	0.0622	0.0039	0.0265	0.0731
間食	0.0010	0.0199	-0.0079	0.0130	-0.0331	-0.0970	0.0247	0.0210	-0.0539
塩分摂取	0.0767	0.0563	-0.0948	0.0330	0.0404	0.0289	-0.0161	0.1001	0.0423

	朝 食	紅茶など	労働時間	自覚的 ストレス	体調変化	生活満足度	間 食	塩分摂取
毎日の生活	0.2073	0.0776	0.0682	0.1070	0.0943	0.0832	0.0309	0.0624
趣味	0.0180	-0.0076	-0.0057	0.0038	0.0365	0.0490	-0.0238	0.0264
多忙感	0.0240	0.0760	-0.0321	0.1113	0.0570	-0.0068	-0.0241	-0.0501
運動量	0.0372	0.0210	-0.0323	-0.0010	0.0570	0.0507	-0.0311	-0.0117
飲酒習慣	0.0031	-0.0545	-0.0107	-0.0154	-0.0330	-0.0669	-0.1900	0.0059
喫煙習慣	0.0685	0.1695	-0.1057	0.0153	-0.0366	-0.0332	-0.0655	0.0852
睡眠時間	0.1269	0.0973	0.0959	0.0628	0.0631	0.0423	0.0127	0.0193
食事規則性	0.3865	0.0900	0.1150	0.1143	0.0861	0.1171	0.0408	0.0831
栄養バランス	0.0905	0.0321	-0.0516	0.0120	0.0495	0.1420	0.0552	0.2392
朝食摂取	1.0000	0.0602	0.0139	0.0388	0.0617	0.0515	0.0188	0.0562
嗜好品	0.0150	1.0000	0.0250	0.0168	0.0491	0.0010	-0.1500	-0.0054
労働時間	-0.0199	-0.0568	1.0000	0.1108	0.0354	0.0377	-0.0201	-0.0194
自覚的ストレス	0.0716	0.0275	0.0082	1.0000	0.2111	0.0965	-0.0664	-0.0542
体調変化	0.0617	-0.0176	0.0028	0.1964	1.0000	0.1068	0.0540	-0.0164
生活満足度	0.0515	-0.0130	-0.0231	0.0350	0.1056	1.0000	0.0635	0.0154
間食	0.0188	-0.0559	-0.0781	0.0186	0.0386	0.0025	1.0000	0.0801
塩分摂取	0.0562	0.0364	-0.0997	-0.0031	-0.0196	0.1130	0.0784	1.0000

Table 2 生活習慣項目における良い、悪い基準とその人数分布

		悪い		良い		
	基 準	人 数		基 準	人 数	
		男 性	女 性		男 性	女 性
毎日の生活規則性	不規則	328	113	規則的	1,292	414
趣味	ない	93	104	ある	1,527	423
多忙感	いつも忙しい	675	213	あまり忙しくない	945	314
運動	月1回以下	937	409	週1回以上	683	118
飲酒	毎日	649	27	時々飲む/飲まない	971	500
喫煙	吸っている	882	59	やめた/吸わない	737	468
睡眠時間	6時間以下/9時間以上	577	251	7～8時間	1,043	276
食事規則性	不規則	414	129	規則性	1,206	398
栄養バランス	考えていない	1,373	422	考えている	247	105
朝食	毎日とらない	337	127	毎日とる	1,283	400
嗜好品	1日5杯以上	154	26	1日4杯以下	1,466	501
労働時間	10時間以上	959	90	9時間以下	661	437
自覚的ストレス量	多い	632	212	少ない/中程度	988	315
体調変化	悪くなった	230	75	同じ/良くなった	1,390	452
生活満足度	少ない/ない	1,218	398	かなり/大いに	402	129
間食	ほとんど毎日	879	438	あまりしない/しない	741	89
塩分摂取	控えない	1,346	411	控えている	274	116

Fig. 2 男女別HPI得点の分布

HPI得点の分布を図2に示した。男子はカイ自乗検定で正規分布していることが確認できるが、女性は高い得点側にピークがシフトしている。男性の平均HPI得点は 4.07 ± 1.44 、女性の平均HPI得点は 4.96 ± 1.23 で女性が約1点、有意に高かった。また、年齢の増加と共にHPI得点が増加する傾向がみられた。

3. 発症リスクファクタによる身体的健康度評価

全対象者（男女2,148名）を男女別10歳ごとの年齢階級に分割し、検査項目は臓器及び機能別に分け、(1) 肝機能 (GOT, GPT, ALP, HBs, ZTT), (2) 貧血 (赤血球数, Hb, Ht), (3) 炎症反応 (白血球数,

CRP), (4) 尿検査 (糖, 蛋白, ウロビリ, 潜血), (5) 血糖値, (6) 総コレステロール (TCh), (7) 尿酸, (8) 血圧の8つとした。各検査値に一つでも異常値があれば異常 (1), 正常値のみであれば (0) を与え、合計得点をINDEXとした。

ここで正常値とは、本検査を担当した京都医学研究所における7年間の約20,000名の基礎データから平均値 $\pm 2SD$ 以内の値を設定した。また、血圧はWHOの基準に従った。

このINDEXの得点に基づく度数を性別・年齢別に求め、RIDIT値を算出した。平均RIDIT値は50であり、増加と共に異常値が増加、すなわち健康度が悪化することを意味する。

検査値の異常頻度から作成した8つの健康度群分布から外的基準 (INDEX) を計算した。この分布を基に各INDEXに属する者のRIDIT値を計算した。ついで年齢別に各HPIごとに平均RIDIT値を計算すると、HPIの上昇と共に平均RIDIT値の減少が見られた。HPIをその分布に従って0～4点, 5～6点, 7～8点の3つに層別化し (図1), これらの関係を検討した。

その結果, 6年間すべての年代を通じて年齢を固定した場合, HPIが高いほどRIDIT値は低く, HPIを固定した場合, 年齢が増すにつれてRIDITが上昇し, 健康度が低下する。年齢を固定した場合のHPIによるRIDIT値への影響は, 年齢が高いほど大きい, つまり, ライフスタイルの影響による検査異常値の出現は, 30～40歳代では最も大きく寄与するが, 加療を要するほどには健康度は低下しない。一方, 50歳以上で

Table 3 ライフスタイル, 性別, 年齢の主要疾患発生に関する相対危険度 (有意なもののみ)

要 因	危険因子	消化性潰瘍	循環器疾患	肝臓疾患	糖尿病	腰 痛
生活の規則性	不規則	3.3(2.0～5.6)*				
趣味	なし			3.2(2.0～4.5)**		
多忙感	あり					
運動#	週1回未満			2.3(1.0～5.4)*		
飲酒#	毎日飲む					
喫煙#	吸っている	4.4(2.3～8.4)**	5.8(2.9～11.0)**			
睡眠#	9時間以上					
	6時間以下					
食事の規則性	不規則					
栄養バランス#	考えない					
朝食#	食べない				4.0(1.2～10.4)**	
コーヒー, 紅茶など	1日5回以上					3.3(1.2～9.1)**
労働時間#	10時間以上					
自覚的ストレス量#	多い	3.8(1.6～5.8)**	1.9(1.0～3.4)**			
生活満足度	少ない					
間食	毎日する			3.0(2.2～4.4)**		
塩分摂取量	制限しない		4.0(2.1～7.9)**			
HPI#	悪い (0～4)	2.6(1.4～3.8)**	2.0(1.0～3.5)*			
性別	男性	3.4(2.0～4.8)*				
年齢	35歳以上	3.9(2.1～6.0)**	4.8(3.7～6.1)**	10.2(3.2～32.7)**	3.9(3.2～5.7)**	1.4(1.0～2.0)*
6年間の新規発症数	(追跡2,853名)	45名	41名	34名	18名	18名

: HPI関連項目。

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 。

Fig. 3 ライフスタイルと加齢による健康度低下

は異常値を有する者の多くは加療が必要となり、健康度が著しく下がることになる結論される (図3)。

4. ライフスタイルによる将来の健康破綻予知

ライフスタイル環境要因が検査値の異常の出現に寄与し、その結果、様々な疾病が発症するならば、各個人のライフスタイル要因を検討することによって、将来の疾病の発生を予測することが可能となる。

そこで、昭和59年から平成元年まで (1984-89) の6年間に新たに発生した疾患について、ライフスタイル要因とHPIの疾患発生への寄与度を、多重ロジスティックモデルにより評価した。

まず、この6年間に新たに発生した疾患の頻度を求めた。これらの疾患のうち特に多い9の疾患 (高血圧、糖尿病、心臓病、腰痛、鼻疾患、潰瘍、肝臓病、痛風、外傷) について、多重ロジスティックモデルを用いて各疾病発生に対するライフスタイル要因の寄与度を算出した (表3)。

II. ライフスタイルと免疫・アレルギー反応

1. ライフスタイルとNK細胞活性 (がん免疫力)

8つの健康習慣 (図1) の各項目ごとにNK活性を評価した。飲酒習慣を除く7項目について、健康習慣を守っている者の方が高いNK活性を示した^{8,9)} (図4)。特にLU (Lytic Unit) 値から相対的なNK活性の影響力を評価すると、最も大きな影響を及ぼすのは運動習慣 (10⁷細胞当たりのLU1.47)、自覚的ストレス量 (1.45)、睡眠時間 (1.44)、喫煙 (1.27)、栄養バランス (1.37) であった。この調査では、飲酒の有無

Fig. 4 個々の生活習慣の良否によるNK活性の変化

Fig. 5 ライフスタイルとNK活性

Table 4 CD16⁺, CD57⁻細胞1個あたりのNK活性

ライフスタイル	NK活性		
	10:1	20:1	40:1
良好 (n=13)	12±2	16±7*	21±9
中庸 (n=32)	10±5	14±7	17±7
不良 (n=17)	8±3	11±5	17±7

*p<0.05, ライフスタイル良好群不良群.

によるNK活性への影響は全く見られなかった (LU比は1.00)。

ライフスタイル群ごとにNK活性を評価した結果、3つのE/T比 (Effector to Target Cell Ratio) の何れについてもライフスタイル良好群のNK活性はライフスタイル不良群のそれよりも有意に上昇していた (図5)。

さらに、フローサイトメトリ (FACS) 法によりCD16⁺, CD57⁻の表現型を示すNK細胞1個あたりのNK活性を測定したところ、ライフスタイル良好群ほど有意に上昇していた (表4)。従って、このNK活性の上昇は、NK担当細胞数の増加によるというより、NK担当細胞1個1個のNK活性の上昇によることが示唆された。

Fig. 6 年齢層およびHPIA別、平均log(IgE)値、HPIAは低(0~4)、中(5~6)、高(7~8)に分けられる

2. ライフスタイルと血清IgE値¹⁰⁻¹⁹⁾

日常生活習慣について良い習慣群と悪い習慣群のIgE値の差が3つに分かれることが判明した。すなわち、良い習慣群の方が悪い習慣群に比べてIgE値が高い項目、低い項目、ほとんど等しい項目の3つである。そこで多元分散分析 (MANOVA) を用いて、IgE値を上げる項目と下げる項目を選択した。その結果、良い習慣を持つ場合にIgE値を上昇させる因子IFs (Increasing Factors) として5つ (自覚的ストレス量、運動量、睡眠時間、労働時間、趣味の有無) が抽出され、一方、IgE値を下げる因子DFs (Decreasing Factors) として3つ (飲酒、喫煙、多忙感) が抽出された。これらの項目について、良い習慣を1点、悪い習慣を0点として、各個人についてIFs, DFsについて合計得点を計算すると、IFsは0-5点、DFsは0-3点の分布となる。

そこでライフスタイル環境の指標として、抗アレルギー健康習慣指数 (Health Practice Index in Allergic Reaction: HPIA) を以下の式により計算した。

$$HPIA = DFs + (5 - IFs)$$

この式からHPIA得点は0-8点に分布し、HPIAが高いほどIgE値が低くなる。log(IgE)値を、HPIAの3群 (0-4, 5-6, 7-8) と年齢層で分けた結果を図5に示す。年齢層ごとにみると、HPIAが大きくなるに伴ってIgEも有意に減少し、HPIA群ごとにみると、年齢の増加に伴ってIgEの有意な減少が見られる¹⁵⁻¹⁹⁾ (図6)。

IgE値が平均+2SDに相当する400IU/mlを越えると、アレルギー発症の頻度や皮膚テスト陽性率、好酸球の上昇等が増加すると報告されており^{1-8, 10)}、この値

Fig. 7 ライフスタイル要因によるHPIAのリスク評価

をカットオフ値とした。これに対してIgEが平均-2SDよりも低い値5IU/mlでの意味づけは現在のところ不明である。しかし、IgE値が高い集団ではがんの発生率が低いこと、低IgE値群では気道の感染を繰り返し易いこと、IgA低値ではIgE値が増加して感染防御に働くことなどから、IgE低値では何らかの免疫防御機構の破綻が考えられる。最近になってSaxonらのグループは、NK (Natural Killer) 細胞がIgE値をコントロールしているとの報告を出しているが、NK細胞活性が低下する。NK細胞は、喫煙、飲酒、ストレス等のライフスタイル要因によって影響を受けることが知られており、こうした因子によってNK細胞活性が低下したとすれば、IgE低値はNK細胞活性等の免疫活性が抑制された状態と考えられる。そこで5IU/mlを免疫抑制状態と定義し、アレルギー反応感受性リスクのカットオフ値とした。

その結果を図7に示す。IFsを構成する5つの因子のうち単独で有意なリスクをもつ因子はない。しかし、これらの5つの因子から構成されるIFsは総体と

して、IgEを5IU/ml以下に下げる有意なリスクをもつ。一方、DFsを構成する3つの因子のうちで、多忙感を除く2つはある程度のリスクは有するもののやはり単独で有意なものはない。ところが、IFsと同じくDFsも大きなリスクをもっており、これらを総合したHPIAはIgE上昇にも減少にも大きなリスク因子となりうる (図7)。

栄養バランスが不規則である場合は、IgEを上昇させる方にも、減少させる方にも、ある程度のリスクを有している。これをさらに細かく検討するために、IgE > 400IU/mlとIgE < 5IU/mlでの肥満係数BMI (Body Mass Index) を検討すると、IgE高値群ではBMIが正常値群に対して高い傾向にあり、一方、IgEが低値では有意に痩せた者が多いことが判明し、これまでの報告と一致する。

これらの結果から、HPIAを構成する1つ1つの生活習慣を単独で、IgEをアレルギーの発症するレベル (>400IU/ml) や免疫抑制を起こしていると考えられるレベル (<5IU/ml) まで有意に下げるリスクとは

Fig. 8 一卵性双生児におけるアレルギー有症状率と高IgEの一致度

なりえない。一方、IgE値を上昇させたり減少させたりする因子を統合したIFs, DFs, そしてこれらをあわせた因子としてHPIAを導入することで初めて有意なリスクが形成される。

1つ1つの生活習慣によるIgE値の変動は小さいが、それらをまとめた包括的なライフスタイルという概念（この場合はHPIA）を導入することによって、初めてライフスタイル環境がIgE値に有意な影響を与えて事実が示される。

これらの結果は各個人のIgE値をモニターすることで、生体中のさまざまな免疫反応に及ぼすライフスタイル要因をモニターする貴重な方法を手に入れたことを示唆するかもしれない。

Table 5 アトピーに関する候補遺伝子

染色体番号	アトピー	喘息	湿疹	鼻カタル
1	CD1, IL10, STAT	HMT		
2		IL1cluster, IL8R		
3				
4	IL2	α_2 ADR, ET1 ETRA		
5	IL4, IL5, IRF1 IL13, IL9, IL12 β	PDGFR β , β_2 ADR		
6	HLA	TNF α , LT	TAP	HLA-DP, DQ, DR
7	TCR γ , TCR β	IL6		
8				
9				
10				
11	Fc ϵ RI β , HTm4	CC10		
12	IFN- γ			
13	ESD	HTR2, ETRB		
14	TCR α/δ , IgH ϵ		MCC	
15				
16				
17	IL4R			
18				
19				
20	CD23			
21				
22				
X	IL2R β , IL3R β			
Y	CD4OL			

Ⅲ. アトピー遺伝子

1. アトピー遺伝子と環境

筆者らは、一卵性双生児の同胞におけるアレルギー疾患保有の一致率、ならびに血清中IgE高値の一致率を指標とし、その年齢依存性について興味ある結果を得た（図8）。

言うまでもなく、一卵性双生児の同胞間では、事実上、その遺伝子構成は全く同一であり、いわば、コピー人間そのものと言って良い。もちろん、それは遺伝子（ゲノム）についてのみであり、人間としての人格は全く別人であることは言うまでもない。この図1にみると小児科領域ではこれらアレルギー疾患の保有とIgE高値の一致率は共に80%以上であるが、高齢者（老人科領域）では、この遺伝と環境との寄与割合が逆転し、わずか20%が一致をみるのみである。医学医療の中でも、小児科領域について、アトピー遺伝子が最も重要な関心事である科学的根拠がこの図にあるともいえる。

本稿では、これらアトピー候補遺伝子（表5）について、最近の知見を我々の研究成果を中心に紹介し、筆者のアレルギー発症にかかわる意見も述べてみたい。

2. IgE受容体 (Fc ϵ RI) と遺伝的インプリンティング

Fc ϵ RIは、マスト細胞、好塩基球、ランゲルハンス細胞、好中球上に存在するIgEレセプターでアレルギー反応のかなめとなる重要な分子である。その詳細については、本特集の他稿を参照されたい。この分子は $\alpha\beta\gamma_2$ の四量体を形成しており、 α 鎖に結合したIgE抗体からのシグナルは、シグナル伝達の共通のモチーフをもつ γ 鎖と β 鎖を経由して細胞内に伝達され、脱顆粒現象が起こる。従って、これらの分子に異常が生じるとシグナル伝達に変化が生じる可能性があり、候補遺伝子として重要である。

約10年前から、逆行性遺伝学の手法が使用されるようになり、2人の英国人、Hopkin, Cooksonはこの手法を用いて、アトピーの遺伝子を同定しようと考えた。彼らは、7年にわたり、ひたすら300家系のサンプルを集め、VNTRマーカーを用いて連鎖解析を行い、第11染色体長腕マーカーD11S97に、“偶然”にも強い連鎖を見出した。そこで、いくつかの家系を用いて連鎖解析を行うと、高いロッド得点(5.8)を得た。さらに別の64核家系を調査してこれを確認した。その後、この染色体上の中

図9は母親からのマーカー, 図10は父親からのマーカーを示す。母親からのマーカーによる位置スコアはCマーカー ($Fc\epsilon RI\beta$) の近傍でピークに達しており, 一方, 父親のマーカーでは谷底を示す。このことは, マーカーCの近傍にアトピー遺伝子座の存在することを示している。位置スコアは10以上で有意と考えられる

Fig. 9 染色体11q1.3近傍マーカーによる多点連鎖解析による位置スコア (Shirakawa et al.)

Fig. 10 第6エクソンにおけるLeu 181, 183 (TTG) 異変のシーケンス (Shirakawa et al.)

心部に向かって多点連鎖解析を行うと, マーカー319とCD20の間でロッド得点が最高になることを確認した。この間の遺伝学的距離は4% (約4 Mb) 程度であった。

マウスとラットのcDNAの配列をもとに, プライマーを設計し, PCR (polymerase chain reaction; ポリメラーゼ連鎖反応) を行ってヒト β 鎖のシーケンスを決定した。その結果, 第5イントロン内に非常に多型性の高いCAリピートが発見され, これを用いてこの近傍のCAリピートとの多点連鎖解析を行ったが, 母親由来のマーカーについてのみ, 組換え率が上昇し, 有意なピークが得られた (図9)。この現象

は, 父性インプリンティングあるいは授乳などによる母性の存在を暗示している。

従来われわれの2本の相同染色体には父親と母親の双方の同一遺伝子が存在し, 両方とも同等に発現される (co-dominant) と考えられており, 免疫グロブリンのように片親の遺伝子のみが使用されるのは例外と考えられてきた。ところが, 現在, マウスでは5つの遺伝子が両親のいずれか片方の遺伝子のみ使用していることが報告され, この現象がかなり広く行われていることが示唆されている。 β 鎖が存在する第11染色体長腕13領域と相同のマウス領域では, 5H遺伝子がありインプリンティングされると考えられており, ヒト β 鎖もインプリンティングされている可能性もある。また, インプリンティングが起こり, 母親からの遺伝子のみが発現されるとすれば, 正常な祖父母から正常な父母を経由して第3世代にアトピーが発現する形式をうまく説明できることになる。

ついで $Fc\epsilon RI\beta$ 遺伝子がアトピー遺伝子であるかを検討するため, 正常児6名とアトピー児6名を対象として, 全7エクソンのシーケンスを比較した。その結果, 図10に示すように, 第6エクソンにアミノ酸変異を伴う変化を認めた。これらの変異は1個体について1変異であるので, アトピーを規定する変異と考えられた。

これらの変異率を求めるために, PCRを利用したテストを行った。変異の上流に5'プライマーを設計し, 変異域に野生型および変異型のプライマーを設計して, PCRを行い, 変異型を決定した。第6エクソンでの, 第181アミノ酸のイソロイシンからロイシンへの変異 (Leu181) と, 第183アミノ酸のバリンからロイシンへの変異 (Leu183) は最初, 第11染色体との連鎖を強く認めた大家系にみられたため, まずこれらの変異について調査した。

英国中部のオックスフォード州内での一般外来患者の集団では, 約10%にLeu181変異を認め, この変異を有する β 遺伝子頻度は5%と推定された。一方, Leu183変異は全く認められなかった。この変異Leu181陽性者の半数はアトピーはなく, インプリンティングを支持する結果であった。また, この変異は総IgE値, およびいくつかの植物抗原IgEと関連があるが, ダニ抗原IgEとは関連がないことが判明した。しかし, 特異IgE抗体との関連の機序は明確ではない。

次に, 母親系列の遺伝様式を明らかにするため, 核家族100家系でのARMSテストを行った。その結果, 10家系にこの変異を認め (図11), 母親10名全員が変異陽性であり, 父親は全員陰性であった。また, アトピー患児12名のうち, 10名はこの変異が陽性であり, 残り2名は父親から別の遺伝子を受け継いだと考えられた。

以上の結果から, 英国人ではアトピー患者の約

10家系のすべての母親は Leu 181陽性である。一方、父親はすべて陰性である。アトピー児14名中12名は Leu 181陽性で、残りの2名の父親(2, 10)はアトピーであり、この2児は父親からのほかの遺伝子の遺伝と考えられる
N: 野生型, Leu: Leu 181, ■: 男性・不明, □: 男性・正常, ●: 女性・アトピー, ○: 女性・正常, ↑: 発端者

Fig. 11 Leu 181を認めた10家系における、この変異の遺伝子形式 (Shirakawa et al.)

15%がこのLeu181変異と関連していると考えられる。連鎖解析の結果から、アトピーの約60%は第11染色体に連鎖していると考えられることから、Leu181変異は β 遺伝子内での主要な変異と考えられない。従って、この β 遺伝子のLeu181変異はアトピーを規定する変化ではなく、このすぐ近傍にある遺伝子がその本体という考え方も成立する。筆者らは日本人を対象に100家系でこのLeu181の変異の有無を検討したが、残念ながら1名もこの変異を持っていなかった。

3. 第5染色体・第12染色体上のアトピー候補遺伝子

アトピー遺伝子がIgE抗体の制御遺伝子であるとすれば、IgE産生を制御するサイトカインは、その最も良い候補遺伝子である。その観点から現在二つの染色体が注目を集めている。

その第一はIgE産生を誘発、増加させるサイトカイン群 (Th2型) であるIL-4とIL-13の存在する第5染色体であり、第二はIgE産生を減少させるサイトカイン群 (Th1型) のIFN- γ の存在する第12染色体である。

IL-4 promoter領域内にあるBsmFI多型を利用して関連研究を行った報告はいくつかみられているが、決定的な結論は得られておらず、むしろ否定的である。

一方、第12染色体との連鎖が二つの人種で確認されているが、これらの結果は、アトピー集団でIgE抗体の濃度がT細胞のIFN- γ 産生能と強く逆相関するのに対し、IL-4の産生能とは相関しないという機能的な実験結果ともよく一致しており、今後研究の主体はIL-4からIFN- γ へと変わるものと考えられる。さらにこの結果から、すでにIFN- γ 遺伝子の筋肉注射や吸入によるアトピーの治療法の研究がマウスで開始されており、今後の研究成果が期待されている。

現在のアトピー遺伝子解析の主流は、アトピーはTh1とTh2型サイトカインの分泌バランスの異常とと

らえる考えに基づいて、これらのサイトカイン遺伝子やその受容体、さらには産生制御因子などに集中している。

遺伝子本体の解明研究が進む中で、人体の免疫アレルギー組織に、実は重大な変化が起こりつつあることが明らかにされつつある。人類は何百万年にもわたって、細菌やウイルス、寄生虫の脅威に曝され、その攻撃から逃れるシステムとして免疫機能を進化させてきた。しかし、近年文明進化とともに急速に環境の変化が進み、多くの病原体が駆逐され、病原体防御機能 (Th1) としての機能を失い、アレルギー準備状態 (Th2) へと大きく変化しつつある。したがってアトピー遺伝子の研究は、環境と人類との共存の研究であり、また人類進化の歴史への探究ともなりつつあって、環境やライフスタイルなどを含めた人類の生態そのものをどのように変えていくかを真剣に検討せねば、とうていアトピー疾患の予防は行えないことを示している。

読者諸兄は試みに、アトピー患者におけるツベルクリン反応を調べてもらいたい。多くの患者が陰性反応であると思われる。事実、筆者らは、ツベルクリン反応の陽性度と血清中総IgEとの関係を予備的に小学生について調査した。その結果、ツ反陰性反応の児童ではIgE値が高く、Th2が優位であることを示唆する結果を得た。このことは、Th2が優位であることを示唆している。この反応をいかにしてTh1優位に変えるかは、治療、予防の重要な課題であり、アトピー候補遺伝子もこうした反応を制御していると考えられ、この方面からのアプローチも期待される。

IV. ライフスタイルと染色体変異

健康診断を受診した人々の中から150人に協力を求

Fig. 12 ライフスタイル染色体損傷の修復阻害感受性
ライフスタイルの悪いものほど、修復阻害に対する感受性が高い事実を示唆する

め、末梢血リンパ球を培養してライフスタイルとリンパ球染色体変異との関連性を調査した²⁰⁻²²⁾。

1. ライフスタイルとSCE (姉妹染色分体交換)

SCE (姉妹染色分体交換) については、自然発生 (base-line) 頻度、及び発がん物質に対する感受性を検討する目的から、DNA傷害性物質であるmitomycin-C (MMC) の一定量 ($3 \times 10^{-8} \text{M}$, 72時間処理) による誘発頻度を検討した。その結果、ライフスタイル良好群ほどSCE頻度が有意に低いことが明らかとなった。

また、SCE頻度への寄与が大きい3つの生活習慣 (喫煙、飲酒、自覚的ストレス量) について、このうちいくつか守っているかで4群に分けたところ、やはりライフスタイルの良いものほどSCE頻度が低かった^{22, 23)}。

2. ライフスタイルと染色体DNA損傷の復阻害感受性

染色体の構造異常を指標にしてライフスタイルの遺伝毒性的な影響を評価した。われわれが取った方法は、放射線の一定線量 (2Gy) により一定量の染色体DNAの切断をまず生じさせる。これらの切断は、おのおののリンパ球中に存在する修復酵素により、通常数十分以内にほとんどが再結合して修復することが知られている。ところが、これらのうち、ある切断端は元の通りに再結合せず、誤って他の切断端と再結合した結果、二動原体染色体や環状染色体が生ずることが知られている。一方、これらの染色体DNAの切断端の修復を阻害する物質として、コーヒーや日本茶の中に含まれるカフェイン、重金属としての鉛やクロム、また、ガソリン中に含まれ大気汚染物質として問題となる発がん物質ベンゼン等が知られている¹²⁾。また cytosine arabinoside (ara-C) は、人間環境中には存在しないが、染色体傷害の修復阻害物質としてよく知られている薬剤である。そこで、一定線量でリンパ球を照射しながらara-Cで処理することにより、修復阻害に対する個々人のリンパ球の感受性を観察した。

その結果、修復阻害剤であるara-C処理による染色体構造異常頻度の上昇比は、個人差がきわめて大きな事が判明した。ある個人については、ara-Cが共存したために放射線誘発染色体構造異常頻度は10倍以上に増幅される一方、ある集団では、同濃度のara-Cの共存下での、同線量の放射線暴露にもかかわらず、ほとんど染色体異常頻度の増幅が見られない結果となった。そこで、これら10倍近い染色体異常の上昇比の差異をもたらす要因として、血液提供者のライフスタイルを考え、図1に述べた健康習慣指数で対象者を3群に分け (これらライフスタイルの良好・中庸・不良群のそれぞれの平均年齢は 46.2 ± 7.2 , 44.2 ± 7.4 および 48.7 ± 11.6 歳であり、t検定の結果、有意差は見られなかった)、各集団ごとに染色体異常上昇比を見たところ、図12に示すごとく、ライフスタイル不良な集団 (図1に述べた健康習慣のうち、守っている数の少ないもの) ほどara-C処理による染色体構造異常頻度の上昇比が大きかった²⁴⁾。

3. 喫煙による染色体変異の誘発

ライフスタイル環境のうち、喫煙、飲酒、ストレスが特にSCE誘発に多大の寄与をする事実から、まず、煙草の煙から国際的な標準法によりタールを捕集し、それらを異なる濃度で試験管内でリンパ球に処理し、誘発される染色体変異 (SCE) を観察した。その結果、100mg/ml以上の濃度でタバコタールを処理した場合、リンパ球に染色体変異が誘発される事実が明らかとなった。また、すでに我々は勤務時間中、常に高濃度のタバコ煙に間接的に暴露している喫茶店従業員 (非喫煙者) の末梢リンパ球における染色体変異の調査研究から、特にこれら間接的にタバコ煙に暴露して働いている人々のリンパ球は、発癌物質に暴露した際に誘発される染色体変異量が、タバコ煙非曝露者のリンパ球に比し有意に高い事実を報告していた。それらの事実と合わせ、このタバコ煙による直接的な染色体変異の誘発を示す事実は、ライフスタイルの中でも喫煙が大きな不健康行動である事実を染色体変異を指標として確認したことになる^{22, 24)}。

Fig. 13 ライフスタイルと染色体変異 (小核頻度)

4. ライフスタイルと小核形成

人体内に誘発された染色体構造異常と染色体数の異常の簡便な指標として注目されている末梢リンパ球における小核形成頻度を指標に、ライフスタイルの影響を検討した。すでに述べたと同様に、個人が守っている健康習慣の数で3群対象者を分けた。それぞれの群のリンパ球における小核頻度を見たところ、特にライフスタイルの不良群は有意に高い小核頻度を有していた (図13)。これらライフスタイルによる3群間の差から、包括的な日常生活習慣がリンパ球小核頻度に影響を及ぼしたものと考えられる。日常生活習慣の個々の要因がリンパ球小核頻度にどの程度寄与しているかを解析したところ、SCE誘発に大きく関与する喫煙、飲酒、ストレス感とは異なり、運動習慣、喫煙および睡眠時間がほぼ同様に重要な寄与をしめすことが明らかとなった。

5. 遺伝素因によるアルコール誘発染色体変異の変化

喫煙について染色体変異誘発への寄与の高い飲酒に注目する。特に我々日本人 (モンゴロイド) の半数がアルデヒド脱水素酵素アイソザイム2が遺伝的に欠損しているために、アルコールが肝で代謝されてできるアセトアルデヒドによって誘発される染色体変異 (SCE) が高いのではないかと疑われる。そこで、アルコールパッチテスト、飲酒後の酩酊症状の調査 (TAST)、およびPCR法による遺伝子増幅手法を用い、個人々のアルコール感受性を表現型と遺伝子型の双方において同定した²⁵⁻²⁸⁾。その結果、表6にみ

られるごとくALDH2が遺伝的に欠損しているにもかかわらず毎日飲酒をしている群はそれ以外の群に比し、染色体変異が有意に高い事実が明かとなった。

毎日の飲酒量による染色体変異の誘発を見た場合、自然誘発SCE頻度ならびにハイドロキノン (OH基を2つ持つベンゼン代謝物で発がん性が疑われている物質) による誘発SCE頻度ともにALDH2の欠損群のみに、飲酒量に応じて染色体変異 (SCE) の上昇が観察された。

近年、酸化的DNA損傷が老化あるいは発がん危険度の重要な指標として近年注目されている。演者らは、健康な集団の末梢リンパ球中に生じた酸化的DNA損傷 (8-OHdG) 量を無酸素状態でのDNA抽出法を開発して測定した。その結果、特にALDH2の変異型遺伝子を持つ集団のリンパ球において、飲酒量に応じた酸化的DNA損傷の有意な上昇が観察された²⁹⁾。

以上の結果から、健康習慣としてライフスタイルを見た場合に、ライフスタイルの良い集団ほど染色体の変化 (SCE頻度、放射線誘発染色体DNA切断の修復阻害作用に対する感受性、小核形成、および酸化的DNA損傷 (8-OHdG)) が低かった。

V. ライフスタイルとストレス

「ストレスは人生のスパイスである」と看破したのは、かのハンス・セリエであるが、ストレスは、我々人間が有意義な人生を送るために必須のものである³⁰⁾。しかるに、わが国に代表されるような緊張感にあふれ、集約的な労働を余儀なくさせる現代の高度管理社会の中では、個人々の持つストレス耐性を上回る精神心理的ストレス (ストレイン) が負荷され、多くのメンタルヘルス上の問題を生んでいる³⁰⁻³⁴⁾。産業ストレス研究の課題は、このような複雑な社会構造の中で生ずる、極めて把握しにくいストレスーストレス反応を科学的かつ人間的な視点からえぐり出し、その解決の方向を明確に示唆するところに存在すると言ってよい。

本論では、これらストレスーストレス反応の科学的関係性を定量的に把握し、さらにその労働に対する意味論を含めて論じてみたい。すなわち、ストレス反応は個体差が極めて大きくかつ経時的にダイナミックに変動するものである事実を考慮にいれ

Table 6 ALDH2活性と染色体変異 (SCE頻度)

飲 酒	ALDH-2 (パッチテスト)			ALDH-2 (TAST)		
	(+)	(-)		(+)	(-)	
毎日	10.29±1.61 n=36	11.44±1.99 n=21	p=0.020	10.18±1.37 n=41	11.44±1.98 n=26	p=0.007
週数回	10.14±1.41 n=18	9.92±1.55 n=34		10.08±1.83 n=18	10.04±1.45 n=41	
飲酒せず	p=0.739	p=0.003	p=0.630	p=0.0820	p=0.001	p=0.913

t検査。

Table 7 勤労者の自覚的ストレスとライフスタイルとの関係 (カイ自乗検定)

ライフスタイル要因	自覚的ストレス			カイ自乗値
	多い	普通	少ない	
多忙感 ^{a)}	58.3% (423)	32.3% (415)	25.8% (31)	141.5858**
体調悪化 ^{b)}	26.2% (190)	8.6% (111)	3.3% (4)	128.93**
毎日の生活に不満 ^{c)}	86.4% (627)	71.2% (916)	52.5% (63)	92.85**
9時間以上の労働時間	70.0% (508)	55.6% (715)	49.2% (59)	46.37**
不規則な生活	26.6% (193)	16.6% (213)	15.0% (18)	31.15**
不規則な食事	32.8% (238)	21.8% (280)	22.5% (27)	30.19**
6時間以下の睡眠時間	40.9% (297)	31.8% (409)	27.5% (33)	19.87**
間食	53.3% (387)	57.4% (738)	44.2% (53)	9.45*
コーヒー・紅茶 ^{d)}	12.0% (87)	8.2% (106)	12.5% (15)	8.46*
朝食 ^{e)}	23.8% (173)	20.0% (257)	23.3% (28)	NS
塩分をひかえない	49.9% (362)	50.4% (648)	59.2% (71)	NS

a) 「いつも忙しい」と答えた物の割合を示す。

b) 6カ下筒前と比較して、身体の調子が悪くなったと思う者の割合を示す。

c) 「毎日の生活に満足していますか?」という質問に対し、「いいえ」または「少し」と答えた者の割合を示す。

d) コーヒーや紅茶を一日5杯以上飲む者の割合を示す。

e) 朝食を食べない者の割合を示す。

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$

Table 8 勤労者の自覚的ストレスと性格構造 (エゴグラム) との関係*

性格要因	自覚的ストレス			カイ自乗
	多い	普通	少ない	
Critical Parent:				
完全主義	47.9% (348)	35.9% (462)	38.3% (46)	28.02***
勝気	45.9% (333)	40.7% (523)	50.8% (61)	8.29*
Nurturing Parent:				
親切	62.3% (452)	60.8% (782)	60.0% (72)	NS
寛容	54.0% (392)	53.3% (686)	54.2% (65)	NS
Adult:				
理性的	64.6% (469)	59.8% (769)	57.5% (69)	NS
合理的	56.5% (410)	53.8% (692)	57.5% (69)	NS
Free Child:				
明朗	42.8% (311)	43.9% (565)	59.2% (71)	11.43**
自発的	42.4% (308)	40.2% (517)	44.2% (53)	NS
Adapted Child:				
神経質	61.0% (443)	40.8% (525)	25.0% (30)	100.3***
消極的	31.3% (227)	28.5% (366)	18.3% (22)	8.63*

性格の要素がどの程度あるかを問う質問で、「かなりある」または「大変ある」と答えた者の割合を示す。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$

ながら、それを精神心理的な手法ならびに医科学的な実験手法で定量的に評価把握し、Quality of Life (QOL) あるいはQuality of Working Life (QWL) との係わりについて考察する。

1. ストレッサー評価

本研究では某事業所の従業員を対象に労働安全衛生法に定められた健康測定時に血液生化学的検査、尿検査、血圧測定を行い、同時にいくつかの質問用紙に記入してもらい必要に応じて産業医あるいは保健婦による面接を行った³⁵⁾。用いたストレッサー評価尺度は日常生活出来事 (Life Event, ホームズとラーエ, 1967)、日常苛立ち事尺度 (Daily Hassles, ラザルス、1983) ならびにライフスタイルとしての主観的ストレス感 (森本 1987) である。8つの健康習慣とし

ての主観的ストレス感については自覚的なストレス量の大きさについて3段階 (過剰, 適度, 過少) で評価した³⁶⁻³⁹⁾。

2. 主観的ストレス感

ストレッサー評価尺度のうち、「主観的ストレス感」はストレッサーに対する個々人の感受性をも加味した優れた指標と考えられ、その意味では、次に述べるストレス反応評価尺度としての質も有する。また、これらの主観的なストレス感はLife EventやDaily Hasslesで評価したストレッサーと良い相関を示す。これら主観的なストレス感とは種々のライフスタイル要因と関連性を示す (表7)。

特に、多忙感、体調の変化、生活に対する不満、長時間労働、不規則な生活、睡眠不足、コーヒー・

紅茶などの摂取量と有意な相関を示す。また、交流分析手法で5つの構造軸にわけたそれぞれの性格構造との係わりを検討したところ、完全主義や明朗な子どもらしさ、あるいは神経質な性格などと強い関連性を示すことが明かとなった(表8)³⁸⁻⁴⁰⁾。

Table 9 主観的ストレス量とLAK細胞活性(著者未発表資料)

神経的ストレス	LAK activity (%)			LU _s /10 ⁷ cells	Relative effect
	20:1	10:1	5:1		
普通または少ない (n=37)	85.9±12.8	75.5±17.6	53.2±18.7	505.8	1.46
多い (n=17)	78.4±15.5	65.9±19.3	45.1±19.7	346.3

ストレス時の下垂体-副腎皮質系と交感神経-副腎髄質系の反応

DS: Dehydroepiandrosterone sulfate

CRE: Corticotropin Releasing Hormone

Fig. 14 ストレッサー負荷による唾液中コルチゾール変化の誘発

Fig. 15 コーチゾールレベルの日中変動(藤林ら, 1983)

3. ストレス反応評価

3-1 内分泌学的ストレス反応

ストレッサー負荷により下垂体からACTHが分泌され、副腎皮質ホルモン(コーチゾール)レベルが上昇することがよく知られている。血中に分泌されたこれらコーチゾールは、尿中あるいは唾液中のコーチゾールレベルにも反映する。そこで我々は職域に応用できる点を考慮して、唾液中コーチゾールレベルの変化を生理的ストレス反応の指標として測定した(図14)。唾液のサンプリングは起床直後、午前10時30分、14時30分、ならびに15時の4点で行った。通常唾液中コーチゾールレベルは起床直後に高く、起床後活動を開始すると共に急速に低下する(図15)。しかるにストレッサー負荷が強い(Daily Hassles得点で2点以上)場合には起床時の唾液中コーチゾールレベルの上昇が比較的低い一方、起床後の活動を開始した場合でもコーチゾールレベルの低下が緩慢であった(図16)。ちなみにこのような変化は高齢者にみられるコーチゾールレベルのサーカディアンリズムの変化に対応しているものと思われる(図2, 3)。その意味ではストレッサー負荷により精神的活動が高齢者のそれにシフトしているとも解釈できる興味ある結果となった。

3-2 ストレスによる免疫学的防御機構の破綻(がん免疫力の変動)

Psycho-Neuro-Immunology (PNI) 分野の研究が近年著しい発展を遂げている。これは精神心理的な負荷反応と神経科学的反応、ならびに免疫学的反応の3者が有機的かつダイナミックに相互関連し、作動している生体維持防御機構が急速に解明されつつある現状を示している。ストレス科学研究分野でもこれら3者の関係を同時に定量的に把握する必要が生じている。社会心理的なストレッサーが脳内分泌系を大きく変動させ、先に述べたようなコーチゾー

Fig. 16 ストレッサー負荷によるコーチゾールレベルの変化(著者未発表資料)

Fig. 17 ストレスと染色体変異 (SCE) (著者未発表資料)

Fig. 18 ストレスと染色体変異 (小核形成) (著者未発表資料)

ルレベルでその変動が評価される一方、末梢・中枢神経系にも影響を及ぼすと共にがん免疫力 (NK細胞活性) などの重要な生命維持機能=生体防御機構にも多大の影響を及ぼす事実が知られている。ストレス反応の中でもこれらの免疫系反応は健康破綻との関連性が深い防御機構を攪乱するという点で、産業保健上、高い指標性を有する。しかるに従来のメンタルヘルス=ストレス健康管理體系の中では、指標として取り上げられることがほとんどなかったと言える。

筆者らはライフスタイル健康習慣を包括的に評価する一方、ナチュラルキラー活性 (がん免疫力) がストレス負荷によりいかに変動するかを産業現場で測定した。ナチュラルキラー (NK) 細胞活性は

通常のクロム51遊離法を用い、エフェクター細胞に対するターゲット細胞の比は5, 10, 20に定めた。

これらのET比のいずれにおいても、主観的ストレスの多い者はそうでないものに比較して約40%NK活性が低いことが判明した^{8, 37-40)}。

さらに最近ではLymphokine Activated Killer cell活性が腫瘍に罹患した場合に誘発されるがん免疫力として注目されている。これら潜在的ながん免疫力を測定する目的でIL2で処理した際に誘発されるLAK細胞活性を測定した。その結果NK活性と同様にLAK活性も自覚的なストレス感の高い集団は46%低い値を示した (表9)。

これらの結果は末梢リンパ球染色体変異^{20, 22, 23, 40, 41)}が主観的ストレス量の多い集団に高い事実と考え合わせると、ストレス負荷の多い群にはより多くのがん細胞が発生する危険性が高く (Initiationが大きい)、同時にそれらの遺伝子的ながん化した細胞がさらに増殖していく危険性も高いものと考えられる⁴⁰⁾。

3-3 ストレスと染色体遺伝子変異

我々の末梢血球中の染色体遺伝子は容易に採取できる人体試料としての予防医学上重要な位置を占める^{20, 25, 41, 42)}。特に私どもは、末梢リンパ球中の染色体変異 (姉妹染色分体交換 (SCE), 染色体構造異常あるいは小核形成 (MN)) が喫煙、労働時間、睡眠時間あるいはストレス感などの包括的ライフスタイルと有意に関連している事実を報告してきた。例えば、主観的ストレス感が末梢リンパ球染色体変異 (SCE, MN) 頻度に及ぼす影響は顕著である (図17, 18)。さらに染色体を構成しているDNA Double Strandsそのものにおける遺伝子損傷を定量的に測定する手法を開発し^{8, 20, 22, 23, 25, 37-47)}、中でも酸化損傷として、突然変異誘発とも強い関連性を示す8-ヒドロキシグアニン形成量をストレス感との関連で計測した (図19)。この8-ヒドロキシグアニン量をストレス

Fig. 19 活性酸素によるDNAの中の8ヒドロキシグアニンの生成

Fig. 20 ストレス軽減に対する意識と白血球8ヒドロキシアニン量 (著者未発表資料)

Fig. 22 ライフスタイルとGHQ28

Fig. 21 自覚的ストレス量と赤血球SOD活性

Fig. 23 主観的ストレス感とGHQ28

Fig. 24 GHQ28とストレス反応の個人差

軽減に対する意識（ストレスコーピング量）との関連で見たところ、図20のごとく興味ある結果を示した。これら酸化染色体DNA損傷の原因になる活性酸素は、SOD（スーパーオキシドジスムターゼ）により除去されることがよく知られている。そこで、自覚的ストレス量と赤血球中SOD活性との関連を見たところ図21に見られるごとく、自覚的ストレス感の多い人の赤血球中SOD活性は高い結果を示した。これらの結果はヒト染色体DNA損傷の中で重要な位置を占める活性酸素障害がストレス並びにストレスコーピングと何らかの関連性を持っている事実を示唆しており、興味のもたれるところである。しかし、これらの作用機構については全く知見がなく、これからの研究課題と考えられる。

3-4 General Health Questionnaire (GHQ28) によるストレス反応評価^{33, 48-51)}

ストレス反応を質問紙法によりReliability（信頼性）やValidity（妥当性）を評価する試みが数多くなされてきた。中でもGHQ28は各国で広く用いられると共にその信頼性や妥当性についても種々の文化圏でよく検討されてきた^{38, 39)}。また、GHQ28を構成する28項目は、身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害および重度のうつ状態の4つの軸から構成され、それ

ぞれの軸の持つ精神保健学上の意義もよく検討されている。まず、包括的なライフスタイルとGHQ28との関係を職域で検討したところ、予想されたごとくライフスタイルの悪い集団は有意に高いGHQ28得点を示し、精神・心理的健康度の低下が強く示唆された（図22）。また、主観的ストレス量の高い集団のGHQ28得点は、ストレス感の少ないものの平均で2.5倍の高さを示し、主観的ストレス感と強い関連性を持つことが示された（図23）。なお、これらGHQ28を構成する4つの軸についてもほぼ同様の主観的ストレス感との関連性が見られた。

ところで、このような平均値の議論も勿論重要であるが、ストレス反応の個人差も重要な要因として注目されている。そこで主観的ストレス感により3群に分け、それぞれのGHQ28得点の分布を見たところ、図24のごとく興味ある結果となった。すなわち、ストレス感の少ないものでも高いGHQ得点を示すものが少数存在する一方、ストレス感の多い集団の中にもGHQ28得点が極めて低いものが存在する。これら個人間のストレス反応感受性の差違がいかなる機作で招来されるか興味のもたれるところであり、今後の重要な検討課題である。

Fig. 25 ライフスタイル別に見たQOLと日常いらいら事・抑うつ度

Fig. 26 ライフスタイル別に見た働きがい度・生活満足度と不定愁訴

4. ストレスと Job Satisfaction

さまざまなストレス負荷あるいはストレス感と、生活満足度、あるいは働きがい感 (Job Satisfaction) とはいかなる関係にあるのか。まずわれわれはライフスタイル (8つの健康習慣指数から3群に層別化) と、Quality of Life (QOL), ストレス負荷としての日常いらいだち事、およびストレス反応としての抑うつ度の関連をみたところ (図25), 明らかにライフスタイルの良好な群ほどQOLは高く、日常いらいだち事や抑うつ度は低かった。次に、働きがい感ならびに生活満足度および不定愁訴とライフスタイルとの関連を見たところ (図26), 包括的ライフスタイルの良好なものほど働きがい感、生活満足度も高く、不定愁訴は少なかった。

次にストレス負荷としての日常いらいだち事と生活満足度ならびに働きがい感との関連を見たところ、男女とも日常いらいだち事で評価したストレス負荷の多いものほど生活満足度や働きがい感が低かった。主観的なストレス感とこれら Job Satisfaction との関連についても、ストレス感の多いものほど満足度は男女とも低かった。また、ストレス反応として抑うつ度をZungのSDSで評価し、生活満足度及び働きがい感との関連を見たが、これらの結果においても男女とも同様の結果を示した。

以上、ストレス負荷が多く、ストレス反応の強く出る集団は生活満足度 (Quality of Life) や働きがい感 (Job Satisfaction) も低く出ることが示された。また、ストレス負荷は抑うつ度や不定愁訴などの精神心理的な不健康反応のみならず、個々人の染色体遺伝子の変異量にまで定量的な影響を及ぼすことが示された。

精神的健康度は、種々の包括的なストレス関連指標を個人並びに集団のレベルで精度高く評価しながら、個人の感受性 (性格行動特性など) による大きな個体差を十分考慮にいれながら評価し、実際の保健活動に活用していく必要がある。

文 献

- 1) 森本兼義. ライフスタイルと健康. 東京: 医学書院, 1991.
- 2) Sobel ME. Life-style and Social Structure. New York: Academic Press, 1981.
- 3) 渡辺 潤. ライフスタイルの社会学. 東京: 世界思想社, 1982.
- 4) Berkman LF, Breslow L. Health and Ways of Living. New York: Oxford University Press 1983.
- 5) Hagiwara A, Morimoto K. Personal health practice and attitudes toward non-smokers' legal rights in Japan. Soc. Sci. Med. 1991 ; 33 : 717-21.
- 6) Ezoe S, Morimoto K. Behavioral lifestyle and mental health status of Japanese factory workers. Prev. Med. 1994 ; 23 : 98-105.
- 7) Belloc NB, Breslow L. Relationship of physical health status and health practices. Prev. Med. 1972 ; 1 : 409-21.
- 8) Kusaka Y, Kondo H, Morimoto K. Healthy lifestyles are associated with higher natural killer cell activity. Prev. Med. 1992 ; 21 : 602-15.
- 9) Inoue C, Morimoto K, et al. Healthy lifestyles are associated with higher lymphokine-activated killer cell activity. Prev. Med. 1996 ; 25 : 717-24.
- 10) Shirakawa T, Morimoto K. Lifestyle effect on total IgE. Lifestyles have accumulative impact on controlling total IgE levels. Allergy 1991 ; 46 : 561-9.
- 11) Shirakawa T, Kusaka Y, Morimoto K. Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. Clin. Exp. Allergy 1992 ; 22 : 213-8.
- 12) Shirakawa T, Morimoto K. Effect of lifestyle on levels of specific IgE antibodies. Allergy 1993 ; 48 : 177-82.
- 13) Shirakawa T, Morimoto K, et al. Association of life style with high risk of hyperimmunity and of immunosuppression mediated by IgE. J. Clin. Epidemiol. 1996 ; 49 : 1059-65.
- 14) Shirakawa T, Morimoto K, et al. Effect of maternal lifestyle on cord blood IgE factor. Eur. J. Epidemiol. 1997 ; 13 : 395-402.
- 15) Shirakawa T, Morimoto K, et al. Linkage between severe atopy and chromosome 11q13 in Japanese families. Clin. Genet. 1994 ; 46 : 228-32.
- 16) Mao X-Q, Morimoto K, et al. Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. Lancet 1996 ; 348 : 581-3.
- 17) Shirakawa T, Morimoto K, et al. Association between Fc ϵ RI β and atopic disorder in a Japanese population. Lancet 1996 ; 347 : 394-5.
- 18) Shirakawa T, Morimoto K, et al. Association between atopic asthma and a coding variant of Fc ϵ RI β in a Japanese population. Hum. Mol. Genet. 1996 ; 5 : 1129-30.
- 19) Mao X-Q, Morimoto K, et al. Association between serotonin type 2 receptor (HTR2) and bronchial asthma in humans. J. Med. Genet. 1996 ; 33 : 525.
- 20) Morimoto K, Wolff S. Cell cycle kinetics in human lymphocyte cultures. Nature 1980 ; 288 : 604-6.
- 21) Morimoto K, Sato M, Koizumi A. Proliferative kinetics of human lymphocytes in culture measured by autoradiography and sister chromatid differential staining. Exp. Cell Res. 1983 ; 145 : 349-56.

- 22) Morimoto K. Life-style and Genetic Factors that Determine the Susceptibility to Production of Chromosome damage. In: Obe, G. and Natarajan, A. T.(eds.): Chromosomal Aberrations: Basic and Applied Aspects. Springer-Verlag, Berlin, 1990 : 287-301.
- 23) Tice R, Morimoto K, et al. Sister Chromatid Exchanges. New York: Plenum Press, 1984.
- 24) Morimoto K. Life-style, Health and quality of life. WHO International Conference on Health Promotion Document. Geneva: Ottawa. WHO., 1986.
- 25) Takeshita T, Morimoto K, et al. Phenotypic differences in low Km aldehyde dehydrogenase in Japanese workers. *Lancet* 1993 ; 341 : 837-8.
- 26) Morimoto K, Takeshita T. Low Km aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes. *Environ. Health Perspect.* 1996 ; 104 : 563-7.
- 27) Takeshita T, Mao X-Q, Morimoto K. The contribution of polymorphism in the alcohol dehydrogenase β -subunit to alcohol sensitivity in a Japanese population. *Hum. Genet.* 1996 ; 97 : 409-13.
- 28) Takeshita T, Maruyama S, Morimoto K. Relevance of both daily hassles and the ALDH2 genotype to problem drinking among Japanese male workers. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998 ; 22 : 115-20.
- 29) Nakajima M, Morimoto K, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine in human leukocyte DNA and daily health practice factors: Effects of individual alcohol sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 1996 ; 104 : 1336-8.
- 30) Morimoto K. Social and Psychophysical Factors Correlated with the Quality of Life and Life Satisfaction of the Elderly Living in Different Environments. In: Quality of Life in Aging Societies. Tokyo: Nihon University Population Research Institute, 1987 : 135-6.
- 31) 森本兼義. ストレス科学—集学的アプローチを指して—. 加藤正明, 小泉 明, 森本兼義 (編) : ストレスと人間科学, 東京: 広英社, 1987 : 3-4.
- 32) 森本兼義. ライフスタイルから見る健康管理—ストレスと精神的健康度を新しく評価する (その1)—. 労働衛生, 1988 ; 29, 44-8.
- 33) 森本兼義. ライフスタイルとストレス評価. *Current Laboratory Medicine* 1991 ; 9 : 29-36.
- 34) 森本兼義, 夏目 誠, 川上憲人. ストレス測定. 河野友信, 吾郷晋浩 (編) : ストレス診療ハンドブック, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1990 : 43-62.
- 35) 森本兼義. ライフスタイル環境と健康度との関連性にかかわる予防医学的研究 (第30回ベルツ賞受賞論文), *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 日本語翻訳版 1994 ; 16 : 50-66.
- 36) 森本兼義. ライフスタイルから見る健康管理—ストレスと精神的健康度を新しく評価する (その2)—. 労働衛生 1988 ; 29 : 60-4.
- 37) 森本兼義. ライフスタイルと健康度評価—リンパ球染色体変異と免疫学的防御機構. 病態生理 1993 ; 12 : 171-80.
- 38) Ezoe S, Morimoto K. Quantitative assessment of stressors and stress reaction. A review. *Jpn. J. Ind. Health* 1994 ; 36 : 397-405.
- 39) Ezoe S, Morimoto K. Behavioral lifestyle and mental health status among Japanese industrial workers. *Prev. Med.* 1994 ; 23 : 98-105.
- 40) 森本兼義. ストレス危機の予防医学. 東京: 日本放送出版協会, 1991.
- 41) Morimoto K, et al. Proliferative kinetics of human lymphocytes in culture measured by autoradiography and sister chromatid differential staining. *Exp. Cell Res.* 1983 ; 145 : 349-56.
- 42) Takeuchi T, Nakajima M, Ohta Y, Mure K, Takeshita T, Morimoto K. Evaluation of 8-hydroxydeoxyguanosine, a typical oxidative DNA damage, in human leukocytes. *Carcinogenesis* 1994 ; 15 : 1519-23.
- 43) Takeuchi T, Morimoto K. Increased formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, and oxidative DNA damage, in lymphoblasts from Fanconi's anemia patients due to possible catalase deficiency. *Carcinogenesis* 1993 ; 14 : 1115-20.
- 44) Takeuchi T, Morimoto K, Kosaka H, Shiga T. Spin trapping of super oxide released by opsonized asbestos from human promyelocytic leukemia cell line, HL60. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993 ; 194 : 57-64.
- 45) Takeuchi T, Morimoto K. Crocidolite asbestos increased 8-hydroxyguanosine levels in cellular DNA of a human promyelocytic leukemia cell line, HL60. *Carcinogenesis* 1994 ; 15 : 635-9.
- 46) Takeuchi T, Nakajima M, Morimoto K. Establishment of a human system that generates $O_2^{\cdot -}$ and induces 8-hydroxydeoxyguanosine, typical of oxidative DNA damage, by a tumor promoter. *Cancer Res.* 1994 ; 54 : 5837-40.
- 47) Takeuchi T, Nakajima M, Morimoto K. Calyculin A, a non-phorbol ester type tumor promoter, induced oxidative DNA damage in stimulated human neutrophil-like cells. *Biochem. Biophys.*

- Res. Commun. 1994 ; 205 : 1803-7.
- 48) Tarumi K, Hagihara A, Morimoto K. An inquiry into the relationship between job strain and blood pressure in male white-collar workers. Jpn. J. Ind. Health 1993 ; 35 : 269-76.
- 49) 森本兼囊, 丸山総一郎. 生きがい感と健康. 環境衛生1992 : 10-4.
- 50) 森本兼囊, 丸山総一郎, 江副智子. 老人のライフスタイルとQOL. 環境衛生1992 : 15-20.
- 51) 丸山総一郎, 森本兼囊. ライフスタイルとQOL. QOL研究会(編) : Quality of Life-QOLの目指すもの. 大阪 : リプロ社, 1990 ; 129-86.