

環境保健医学講座

| | |
|-----------|---|
| 教授：柳澤 裕之 | 生体における必須微量元素の役割、産業および環境化学物質の毒性（特に中毒性腎症/変異原性/発癌性）、磁場の生体影響、職場のメンタルヘルス |
| 准教授：鈴木 勇司 | 環境化学物質の変異原性、磁場の生体影響 |
| 准教授：縣 俊彦 | 疫学方法論、医療情報処理、地域保健、EBM |
| 講師：宮越 雄一 | 電磁場と化学物質の複合曝露による変異原性、必須微量元素の生態影響 |
| 講師：小林 浩 | 高気圧障害の予防、酸化ストレスの生体影響 |

教育・研究概要

I. 実験医学

1. 磁場の染色体異常誘発亢進メカニズム

静磁場が小核を誘発するメカニズムを解明してきたが、今回、ラジカルスカベンジャーが小核誘発に与える影響を検討した。マウスに TEMPOL を 86mg/kg の投与量で 1Gy の X 線を照射 30 分前と直後、及び 5 テスラの静磁場 2 時間後に投与し、24 時間後に小核誘発頻度を調べた。X 線と磁場複合曝露による小核誘発亢進作用が、TEMPOL により抑制された。静磁場の活性酸素誘導能を介した変異原性誘発が示唆される。

2. 電磁場の変異原性と活性酸素

電磁場と bleomycin の複合曝露による変異原性と活性酸素の関与について、新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて検討した。bleomycin による小核誘発が電磁場曝露により更に増加し、ラジカルスカベンジャーの tempol を投与することにより、その変異原性が抑制された。電磁場の変異原性のメカニズムの一つとして、活性酸素の関与が示唆された。

3. 高濃度酸素吸入と酸化ストレス

新生児期の酸素吸入と発癌リスクに関する実験的検証を行った。新生仔ラットへ高濃度酸素曝露を行い、8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) を DNA 損傷の指標として肝組織の影響を調べた。酸素群とコントロール（空気）群を比較した結果、8-OHdG 量は同一レベルであり、出生まもない生体

の酸化ストレスに対する防御機構は未成熟ではない可能性が示唆された。

4. GCMS 分析による 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシンの測定

生体に酸化ストレスが加わると、生体成分が酸化損傷を受ける。遺伝子 DNA 中のグアニン塩基は、活性酸素の作用により酸化損傷を受け、8 位の炭素が酸化されることにより、8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG) が生成される。この 8-OHdG は、DNA の酸化損傷を示す最もよい指標と考えられている。そこで、GCMS を用いた 8-OHdG の測定について検討を行った。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健

疾病の発症形式の解明、病因論の追求手法として膨大なケース数で、多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方、医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発、有効活用の研究も検討した。

Evidence-Based Medicine (EBM) の方法論、実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査（発生率、発症要因）、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. 糖尿病患者における網膜症発症への血糖変動と年齢の影響 30 年以上の長期通院患者での研究

30 年以上の通院歴を有する糖尿病患者 84 例を対象とし、糖尿病単純網膜症 (SDR) 発症に対する血糖変動と年齢の影響を検討した。SDR 発症リスクは HbA1C や FPG の平均値だけでなく、それらの変動が大きくなるほど上昇し、加齢とともに低下した。SDR 発症率は初診年齢 42 歳以上群で 42 歳未満群と比べ有意に低下した。42 歳以上群では FPG の平均値に加え、その変動が小さいこと、且つ SDR の好発年齢を過ぎた症例が多く含まれることによる影響が示唆された。

3. 職域におけるメンタルヘルス

近年自殺者数が 3 万人を超え、行政や職場の産業スタッフによるメンタルヘルス対策が実施されている。現在様々なメンタルヘルスの調査票が使用されているが、より具体的な項目を示すことでメンタルヘルス不調を早期に発見し改善することが必要であ

る。ある一般企業に勤務する労働者に対して、具体的な項目を示した調査票を使用して職場でのストレス要因を分析・検討した。

4. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ポラプレジンの効果

慢性期褥瘡を有する患者にポラプレジンを投与し、投与前後の褥瘡の治癒速度を評価スケールPUSHを用いて検討した。投与前と比較して投与後は褥瘡の治癒速度が有意に促進した。血清亜鉛濃度は投与後有意に上昇し、一方で亜鉛の吸収と拮抗関係にある銅、鉄の濃度が各基準値を下回ることにはなかった。これにより、ポラプレジンは褥瘡治療に安全でかつ有効であることが示唆された。

5. 高気圧障害の実態調査

港湾工事に従事する潜水作業者の労働衛生に焦点を絞り、作業管理と高気圧障害の安全対策についてアンケート調査を実施した。職業ダイバーらの抱えている問題点がいくつか明らかとなり、特に高気圧作業安全衛生規則に定められている救急再圧の対処方法に苦慮していることが知られた。

〔点検・評価〕

1. 教育について

教育に関しては、社会医学ⅠおよびⅡ、臨床基礎医学Ⅰ(中毒学, 腫瘍学), 臨床基礎医学Ⅱ(感染症), 臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。実習に関しては「平成21年度環境保健医学実習報告書第24号」を発行した。

2. 研究について

本年度は実験的研究と疫学研究・情報処理の大きく2つの枠組みの中で研究活動は行われた。

実験的研究としては、必須微量元素の生体への影響—特に老化促進要因としての亜鉛欠乏症、磁場およびインジウム化合物の発癌リスクアセスメントなどが行われた。これらは、学会発表や論文として公表され研究成果は上がっているものの、来年度も引き続き検討を要する。

疫学研究・情報処理については、地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討、EBM方法論や実践方法の検討、糖尿病患者の疫学的研究、褥瘡に対する亜鉛補充療法の効果、職場のメンタルヘルスに関する研究など幅広い研究が行われ、これらは学会発表や論文として公表されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yanagisawa H, Miyakoshi Y, Kobayashi K, Sakae S, Kawasaki I, Suzuki Y, Tamura J. Long-term intake of a high zinc diet causes iron deficiency anemia accompanied by reticulocytosis and extra-medullary erythropoiesis. *Toxicol Lett* 2009; 191(1): 15-9.
- 2) 鈴木勇司, 池畑政輝 (鉄道総合技術研究所). 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響. 磁気健康科学研究振興財団助成研究成果報告書 2009; 3-5.
- 3) 池田知純, 望月 徹, 小林 浩, 柳澤裕之. 産業構造から見た職業潜水の安全性に関する一考察. *日高気圧環境・潜水医学会誌* 2009; 44(2): 71-5.
- 4) 池田知純, 望月 徹, 小林 浩, 柳澤裕之. 職業潜水の安全性に関するアンケート調査. *日高気圧環境・潜水医学会誌* 2009; 44(2): 51-60.
- 5) 高尾淑子, 岡安みね子, 柳澤裕之, 菊池方利. 糖尿病患者における網膜症発症への血糖変動と年齢の影響—30年以上の長期通院患者での研究—. *日老医誌* 2009; 46(6): 528-36.

II. 総 説

- 1) 柳澤裕之. 生命と微量元素 亜鉛は生命になぜ必要なのか? プライマリ・ケア 2009; 32(4): 303-5.
- 2) 柳澤裕之. 知られざる国民病—亜鉛欠乏症 老化促進要因としての亜鉛欠乏症. *日臨内科医学会誌* 2009; 24(1): 91-5.
- 3) 柳澤裕之, 山内 博. 老化促進要因としての微量元素欠乏症 微量元素の補充はアンチエイジング効果をもたらすか. *Biomed Res Trace Elements* 2009; 20(1): 1-2.
- 4) 柳澤裕之. 老化促進要因としての亜鉛欠乏. 治療 2009; 91 (臨時増刊号: 亜鉛の有用性を探る): 30-3.
- 5) 柳澤裕之. 【ミネラル・必須微量元素と生活習慣病】クロムと糖・脂質代謝. 機能的食品と薬理栄養 2009; 5(6): 427-31.

III. 学会発表

- 1) Agata T, Yanagisawa Y, Niimura M, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Ohtsuka F (Tsukuba Univ.), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M (Jichi Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.). Differences in the socio-epidemiologic status patients with Neurofibromatosis: Comparison of facilities with and without a member of NF research group. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan

- Epidemiological Association. Koshigaya, Jan.
- 2) Agata T, Yanagisawa Y, Niimura M, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Ohtsuka F (Tsukuba Univ.), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M (Jichi Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.). Change of socio-epidemiologic status of Tuberos Sclerosis Complex (TSC) patients during these 10 years in Japan. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association. Koshigaya, Jan.
 - 3) Agata T, Yanagisawa H, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Inaba Y, Kurosawa Y (Juntendo Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ishihara H, Kimura K (Osaka Prefectural Habikino Hospital), Kubo K (Shinsyu Univ.). A Longitudinal epidemiological study of respiratory disease about death rate, prevalence, tobacco smoking and cure systems in Jpana and western countries. ERS (European Respiratory Society) 19th Annual Congress. Vienna, Sept.
 - 4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nishikawa H (Toyota Red Cross Nursing Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ryou S (Tokyo Women's Medical Univ.), Nakayama J (Fukuoka Univ.), Ohtsuka K (Tsukuba Univ.). Epidemiological studies of facial nerve problems of NF2 (Neurofibromatosis type 2) in Japan. XI International Facial Nerve Symposium. Rome, Apr.
 - 5) 宮越雄一, 小林 浩, 千葉 諭, 羽野 寛, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットの食道粘膜病変及び皮膚病変と活性酸素. 第20回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2009; 20(2): 176]
 - 6) 柳澤裕之. 生活習慣病/老化促進要因としての亜鉛欠乏症. 第6回多摩プライマリー医療研究会. 東京, 7月.
 - 7) 柳澤裕之. エイジングと潜在的国民病-亜鉛欠乏症. 第115回成医学会神奈川支部総会・同窓会神奈川県支部連合会. 横浜, 6月.
 - 8) 柳澤裕之. 産業職場における重金属中毒. 獨協医科大学産業医学講習会. 壬生町, 8月. [獨協医科大学産業医学講習会講師資料集・実習書 2009; 49-54]
 - 9) 柳澤裕之. 産業中毒の予防と対策-有毒ガス-. 慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7月. [慈恵医師会産業医研修会テキスト 2009; 47-56]
 - 10) 柳澤裕之. (シンポジウム: SS-02) 生命と微量元素 亜鉛は生命になぜ必要なのか? 2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議. 京都, 8月. [2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議抄録集 2009; 7-9]
 - 11) 柳澤裕之. (シンポジウム: S2-1) メタボリックシンドロームと微量元素: オーバービュー&糖・脂質代謝とクロム. 第20回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月. [第20回日本微量元素学会プログラム・抄録集 2009; 135]
 - 12) 鈴木勇司, 関 良子, 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 塩化インジウムの変異原性誘導. 第126回成医学会総会. 東京, 10月.
 - 13) 小林 浩, 宮越雄一, 池田知純, 望月 徹, 柳澤裕之. 酸素曝露による新生仔ラットの酸化的DNA損傷の解析. 第44回日本高気圧環境・潜水医学会. 東京, 11月.
 - 14) 前川 洋, 兼久七瀬, 高橋周矢, 神岡 洋, 宮越雄一, 錫田純一, 柳澤裕之, 島田美喜, 荒木 均, 菊池善政. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み(第2報). 2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議. 京都, 8月. [2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議抄録集 2009; 153 (PS26-5)]
 - 15) 池端正輝, 吉江幸子, 鈴木勇司, 柳澤裕之, 早川敏雄. マウスリンフォームアッセイによる静磁場と極低周波変動磁場の複合曝露の遺伝毒性評価. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月.
 - 16) 小林 浩, 望月 徹, 池田知純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 大深度潜函作業における高気圧障害防止に関する検討. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月. [産業衛誌 2009; 51 (臨増): 480]
 - 17) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム(4). 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月. [産業衛誌 2009; 51 (臨増): 479]
 - 18) Suzuki Y, Ikehata M, Yanagisawa H. Effect of static magnetic fields on the induction of micronuclei in mice - A possible mechanism -. 10th International Conference on Environmental Mutagens. Firenze, Aug.
 - 19) 望月 徹, 池田知純, 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 寒冷水域での潜水作業におけるナイトロックスの有用性について. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月.
 - 20) 高尾淑子, 縣 俊彦, 井出健彦, 岡安みね子, 柳澤裕之, 菊池方利. 血糖およびHbA1c値の変動と糖尿病網膜症-30年以上経過観察し得た2型糖尿病患者における研究. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝編集協力, テコム編集委員会編, みるみる公衆衛生 2010. 東京: 医学評論社, 2009.
- 2) 柳澤裕之, 第6章: 産業保健 F. 夜勤労働者の健康管理, G. 化学物質による健康障害. 岡崎 勲, 豊嶋英明, 小林廉毅編. 標準公衆衛生・社会医学. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.261-9.
- 3) 柳澤裕之, 第12章: 中毒・環境要因による疾患 9. 水銀中毒. 高久史麿, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄監修. 新臨床内科学. 第9版. 東京: 医学書院, 2009. p.1547-50.
- 4) 柳澤裕之他執筆, 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿編. 医学大辞典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009.

法 医 学 講 座

教授: 岩橋 公晴 法医病理学
講師: 福井 謙二 DNA 分析
講師: 重田 聡男 法医病理学
(東京都監察医務院)

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 乳幼児のミルク吸引に関する研究

乳幼児突然死例において, ミルク吸引の有無と程度, 吸引が生じた時期についての判断が求められる場合がある。そこで, ミルク吸引後の諸臓器の組織所見の経時変化を調べるため, ラットを用いた動物実験を行った。吸引されたミルクは, 時間経過とともに肺以外にも腎, 脾において免疫組織学的に証明され, ミルク吸引の生活反応となりうることがわかった。

2. 水棲細菌のDNA検出による溺死診断

法医学的な溺死診断において, 生存中に溺水を吸引したことの証明として, 肺以外の臓器からのプランクトン検出が重要とされている。しかし, プランクトンほどの大きさのものが肺胞毛細血管から吸収され諸臓器に分布するには限界があり, 必ずしも感度の高い検査とはいえない。そこで, 我々はプランクトンの代わりに水棲細菌に特異的なDNAを, PCR法を用いて検出することによる溺死診断法の開発に着手した。溺死症例の保存血から nested-PCR を用いて高頻度に *Aeromonas sobria* に特異的なDNAが検出された。

3. 医療関連死剖検例の分析

現在, 厚生労働省によるモデル事業の実施など医療関連死への関心が高まっている。そこで本講座剖検例における医療関連死の特徴を分析した。その結果, 医療処置が問題となる事例に加え, 疾患の見逃しなど診断が問題となる事例や患者管理が問題となる事例が少なくないことが判明した。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として, 旧ソビエトで埋葬された戦没者遺骨の身元特定をDNA鑑定で行った。核DNAのShort tandem repeatおよびミトコンドリアDNAのHypervariable regionのSNPsを遺伝マーカーとして使用した。