

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、職場のメンタルヘルス
准教授：須賀 万智	疫学、予防医学
講師：与五沢真吾	癌予防医学、細胞生物学、分子生物学
講師：吉岡 亘	毒性学、分子生物学

教育・研究概要

I. 実験医学

1. ナノ物質のCHL/IU細胞を用いたin vitro染色体異常試験および小核試験

ナノ物質の安全性を評価する為に、酸化亜鉛(ZnO₂)ナノ粒子に引き続いて、酸化アルミニウム(Al₂O₃)ナノ粒子および酸化セリウムナノ粒子(CeO₂)について、チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いてin vitro小核試験を行ったが、両者共に顕著な変異原性は認められなかった。金属ナノ粒子については、今後もリスク評価を継続することが重要であると考えており、今年度から細胞外小胞の放出についての研究にも着手した。

2. 亜鉛欠乏状態における抗炎症M2マクロファージ減少の原因とIL-4とIL-13の関与

日本人の食生活の変化・偏りに伴う必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。亜鉛欠乏ラットの脾臓中で、炎症反応を抑制するM2マクロファージが減少することが示唆されたため、M2マクロファージへ分化を誘導するIL-4、IL-13の発現と陽性細胞数の定量を行なった。脾臓リンパ球から産生されるIL-4、IL-13のmRNA発現は亜鉛欠乏群で有意に低値を示し、IL-4陽性細胞数も有意に減少していた。このことからM2マクロファージ数の減少の原因は、リンパ球から産生されるIL-4、IL-13の減少により分化が抑制されたためと考えられた。

3. PGE₂合成亢進を引き起こす化合物による腎障害

ダイオキシン曝露が授乳期のマウスに引き起こす水腎症はPGE₂合成系の亢進とそれに伴う多尿が原因であることをこれまでに明らかにした。本年度は、PGE₂合成系の亢進を引き起こす炭酸リチウムが、

尿濃縮障害による多尿と水腎症を引き起こすことを明らかにした。PGE₂合成系の亢進を引き起こす化合物が幼若哺乳類に腎障害を引き起こす危険性があると考えられる。

4. 食品成分によるがん細胞の増殖抑制効果についての研究

発がんは食生活と深い関わりがあると考えられており、食品成分や微量元素等による癌細胞の増殖抑制効果及びその作用機序を解析している。大豆イソフラボンの腸内代謝産物エコールと、PI3K-Akt経路を阻害するキャベツや白菜に含まれるフィトアレキシン的一种ブラシニンの併用によるヒト大腸がん由来HT-29細胞に対する細胞増殖抑制効果増強の分子機構として、p21やp27の発現上昇を伴う細胞周期停止と、カスパーゼ依存的な内在性経路を介したアポトーシス誘導が関与することを明らかにした。

5. ヒ素がコレステロール代謝に及ぼす影響

近年、無機ヒ素(ヒ素)による地下水汚染地域において、アテローム性動脈硬化症などのリスクが増大することが報告されている。そこで本研究では、HDL産生の主要な臓器である肝臓におけるコレステロール代謝へのヒ素の影響を、マウス肝がん由来細胞株であるHepal1c7細胞を用い検討した。その結果、細胞内コレステロールの排出に関与するAbca1の発現抑制と共に、コレステロールの細胞内蓄積が認められた。

6. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水や圧気潜函作業では高い環境圧力下で作業を行い、減圧を経て大気圧へ復帰する。これら一連の環境圧力変化が生体に及ぼす影響は、減圧ストレスと呼ばれ、減圧症発症のリスク要因と考えられているが、指標となるバイオマーカーは無い。

我々は、減圧後に体内で認められる気泡と唾液中のヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の動態を用いて減圧ストレスを客観的に評価し、減圧ストレスの効果的な低減方法について研究を行っている。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 一般女性の更年期期テラシーの評価

全国30~59歳女性にインターネット上でアンケート調査を行い、更年期期テラシー(更年期障害に適切に対処する力)の評価を試みた。更年期障害のモデル事例を提示して、原因の認識、受診することに関する意図、態度、主観的規範、行動コントロール感、利用可能性を評価した。

2. メンタル不調に対する受診意図の検討

全国40~59歳男女にインターネット上でアンケート調査を行い、うつ病患者にみられる4つの症状（抑うつ、不眠、頭痛、めまい）に対する受診意図を調べた。受診意図の生じやすさは症状の種類で異なり、精神的な問題が想定されるもの（抑うつ、不眠）は身体的な問題が想定されるもの（頭痛、めまい）に比べ、受診意図を持つ者が少ないことが明らかになった。

3. 2型糖尿病患者における食後高血糖と糖尿病合併症との関係

2型糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究にて、外来受診時の平均朝食後2時間血糖値と心血管疾患発症、総死亡との関係を解析して報告した。平均朝食後2時間血糖値は平均HbA1cと独立した心血管疾患発症、総死亡の予測因子であった。さらに細小血管症との関係についても解析して報告した。

4. 異食症および多飲水に対するボラプレジンクの効果

異食症に対するボラプレジンクの効果を検証した。また異食症にはしばしば多飲水を併発することから多飲水に対する効果を合わせて評価した。またボラプレジンク治療前後での血清BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 濃度の変化を調べた。

5. 過食症に対するボラプレジンクの効果

神経性過食症または過食性障害に対するボラプレジンクの効果を検証した。主要評価項目として過食エピソードの頻度、副次評価項目としてEDE-Q (Eating Disorder Examination Questionnaire)、QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-report)、体重、血液生化学、血漿BDNF濃度を設定した。

〔点検・評価〕

1. 教育について

教育に関しては、コース社会医学Ⅱ、コース臨床基礎医学Ⅰ（中毒学、腫瘍学）、コース臨床基礎医学Ⅱ（感染症）、コース医療情報・EBMⅢ、コース臨床医学Ⅱ（食品衛生学、産業保健学）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。

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、酸化亜鉛や酸化アルミニウムなどのナノ物質の変異原性、必須微量元素である亜鉛欠乏が引き起こす炎症惹起機構、炭酸リチウム

による水腎症の発症機構、食品成分によるがん細胞の増殖抑制機構、ヒ素のコレステロール代謝に及ぼす影響などについて行われた。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、更年期リテラシー評価、メンタルヘルス、糖尿病患者の疫学的研究、異食症や過食症に対する亜鉛製剤の効果に関する研究など幅広い研究が行われた。これらは学会発表や論文として公表され、一部は現在も臨床試験が継続されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, Ohshiro T. Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 36: 80-3.
- 2) Suka M, Taniuchi A¹⁾, Igarashi S¹⁾, Yanagisawa H, Ishizuka B¹⁾ (¹St. Marianna Univ). Menopause-specific health literacy in Japanese women. *Maturitas* 2016; 91: 51-9.
- 3) Yoshioka W, Kawaguchi T¹⁾, Nishimura N¹⁾, Akagi T¹⁾, Fujisawa N¹⁾, Yanagisawa H, Matsumura F (Univ California), Tohyama C¹⁾ (¹Univ Tokyo). Polyuria-associated hydronephrosis induced by xenobiotic chemical exposure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(4): F752-62.
- 4) Takakura K, Ito Z, Suka M, Kanai T, Matsumoto Y, Odahara S, Matsudaira H, Haruki K, Fujiwara Y, Saito R, Gocho T, Nakashiro K¹⁾, Hamakawa H¹⁾ (¹Ehime Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Kajihara M, Misawa T, Ohkusa T, Koido S. Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumor site. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(5): 610-7.
- 5) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *Elife* 2016; 5: e13410.
- 6) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387(10026): 1377-96.
- 7) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: pooled analysis of 751 population-based measurement stud-

- ies with over 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387(10027): 1513-30.
- 8) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389(10064): 37-55.
- 9) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Help-seeking intentions for early signs of mental illness and their associated factors: comparison across four kinds of health problems. *BMC Public Health* 2016; 16: 301.
- 10) Usui J¹⁾, Tawara-Iida T¹⁾, Takada K (Tsukuba Gakuen Hosp), Ebihara I (Mito Saiseikai General Hosp), Ueda A (Hitachi general Hosp), Iwabuchi A (Kensei General Hosp), Ishizu T (Tsukuba Central Hosp), Iitsuka T²⁾, Takemura K (Takemura Nephrology Clin), Kawamura T¹⁾, Kaneko S¹⁾, Sakai K²⁾ (²Ibaraki Seinan Med Ctr), Kai H¹⁾, Gomibuchi T (Univ Tokyo), Nagata M¹⁾, Kobayashi M (Tokyo Med Univ), Koyama A¹⁾, Suka M, Radhakrishnan J (Columbia Univ), Yamagata K¹⁾ (¹Univ Tsukuba). Temporal changes in post-infectious glomerulonephritis in Japan (1976-2009). *PLoS One* 2016; 11(6): e0157356.
- 11) 須賀万智, 谷内麻子¹⁾, 五十嵐豪¹⁾, 柳澤裕之, 石塚文平¹⁾ (¹聖マリアンナ医科大). 一般女性の更年期の知識, 態度, 問題認識力に関するアンケート調査 更年期障害の受診意図との関係. *日女性医学会誌* 2016; 24(1): 37-44.
- 12) Akiyama M¹⁾, Sowa Y¹⁾, Taniguchi T¹⁾, Watanabe M¹⁾, Yogosawa S, Kitawaki J¹⁾, Sakai T¹⁾ (¹Kyoto Pref Univ Med). Three-combined treatment, a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753, 5-fluorouracil and paclitaxel, induces G2-phase arrest through the p38 pathway in human ovarian cancer cells. *Oncol Res* 2017 Jan 23. [Epub ahead of print]
- 13) Takao T¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016 Dec 15. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 柳澤裕之. Part 5: おとなの医学～睡眠と健康 長時間労働が元凶だった! 病気になるしない仕事 & 生活習慣. *日経ビジネスアソシエ編. ビジネス基礎力の教科書 最新版: 日経BPムック*. 東京: 日経BP社,

2016. p.102-5.

- 2) 柳澤裕之. 特集1: 悩みランキング & 一流の解決法 PART2: 6大ビジネス力「スキルアップ講座」億劫な人でも続けられる「3つの“即効”習慣」健康マネジメント講座. *日経ビジネスアソシエ* 2016; 9月号: 48-9.
- 3) 吉岡 亘, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 職業性皮膚疾患とアトピー性皮膚炎の関係とその分子基盤. *産業医ジャーナル* 2017; 40(2): 73-6.
- 4) 柳澤裕之, 栄 兼作, 木戸尊将, 吉岡 亘, 与五沢真吾, 須賀万智. 【微量金属元素と生体機能-メタロミクス研究から臨床検査へ】生活習慣病と微量金属元素. *臨検* 2017; 61(2): 164-7.

III. 学会発表

- 1) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ), Yanagisawa H. (Poster) Help-seeking intentions for early signs of mental illness: comparisons across four symptoms. 第7回国際自殺予防学会アジア・太平洋地域大会. 東京, 5月.
- 2) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Poster) Predictive availability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the development of microalbuminuria and retinopathy in type 2 diabetes patients. *American Diabetes Association 76th Scientific Sessions*. New Orleans, June.
- 3) 吉岡 亘, 西村典子¹⁾, 川口達也¹⁾, 藤澤希望¹⁾, 柳澤裕之, 遠山千春¹⁾ (¹東京大). (ポスター) ダイオキシン曝露による水腎症が発達時期特異的に生じる原因. 第43回日本毒性学会学術年会. 名古屋, 6月.
- 4) Suka M, Taniuchi A¹⁾, Igarashi S¹⁾, Yanagisawa H, Ishizuka B¹⁾ (¹St. Marianna Univ). (Oral) Menopause-specific health literacy in Japanese women. *The 15th World Congress of Menopause*. Prague, Sept.
- 5) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (口演) 症状別にみた受診意図とそれに関わる要因～精神疾患の早期対応をめざして. 第75回日本公衆衛生学会. 大阪, 10月.
- 6) Takao T¹⁾, Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Oral) Postprandial hyperglycemia at clinic visits and the incidence of retinopathy, microalbuminuria, and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *11th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress 2016 &*

- 8th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting, Taipei, Oct.
- 7) 須賀万智, 谷内麻子¹⁾, 五十嵐豪¹⁾, 柳澤裕之, 石塚文平¹⁾ (¹聖マリアンナ医科大学). (口演) 一般女性の更年期期テラシーの評価. 第31回日本女性医学学会学術集会. 京都, 11月.
- 8) 柳澤裕之. (学会賞受賞講演) 中毒学と公衆栄養学を基盤とした予防/健康科学の構築と臨床医学への応用. 第86回日本衛生学会学術総会. 旭川, 5月. [日衛誌 2016; 71(Suppl.): S80-4]
- 9) 木戸尊将, 吉岡 亘, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏及び亜鉛過剰状態における精子形成機序に関する研究. 第89回日本産業衛生学会. 5月, 福島. [産業衛誌 2016; 58(臨増): 362]
- 10) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (口演) 健康問題発生時の援助要請からみた職場のメンタルヘルス対策の課題. 第89回日本産業衛生学会. 5月, 福島. [産業衛誌 2016; 58(臨増): 270]
- 11) 柳澤裕之. (招待講演) 亜鉛の臨床. 東京慈恵会医科大学同窓会群馬支部総会. 高崎, 6月.
- 12) 榮 兼作. (口演) 経口褥瘡治療薬としてのL-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンの効果. 第18回日本褥瘡学会学術集会. 横浜, 9月.
- 13) 柳澤裕之. (シンポジウム4 (合併症学会): 生活習慣への介入と合併症進展予防) 微量元素 (亜鉛) と生活習慣病. 第31回日本糖尿病合併症学会/第22回日本糖尿病眼学会総会. 仙台, 10月. [糖尿合併 2016; 30(Suppl.1): 132]
- 14) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之, 三浦 卓¹⁾, 森野利哉¹⁾, 山崎 洋¹⁾ (¹ジオテック). (口演) 高所ダム湖における大深度潜水作業. 第51回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 12月. [日高気圧環境・潜水医会誌 2016; 51(4): 319]
- 15) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (ポスター) うつ病患者に見られる4つの症状に対する一般市民の受診意図の比較検討. 第27回日本疫学会学術総会. 甲府, 1月.
- 16) 内匠正太 (鹿児島女子短期大), 山下優香¹⁾, 小松正治¹⁾ (¹鹿児島大), 柳澤裕之. (ポスター) ヒ素曝露による細胞内コレステロールの蓄積. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S228]
- 17) 木戸尊将, 吉岡 亘, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 尿管閉塞性腎症の筋線維芽細胞誘導因子 PDGF-B と TGF- β に及ぼす亜鉛過剰摂取の影響. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S227]
- 18) 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 小核試験法による酸化アルミニウムナノ粒子と酸化セリウムナノ粒子の変異原性評価. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S223]
- 19) Yoshioka W, Kawaguchi T¹⁾, Nishimura N¹⁾, Fujisawa N¹⁾, Yanagisawa H, Tohyama C¹⁾ (¹Univ Tokyo). (Poster) Molecular basis of resistance to TCDD-induced hydronephrosis in adult mice. SOT (Society of Toxicology) 56th Annual Meeting and ToxExpo. Baltimore, Mar.
- 20) Kido T, Yoshioka W, Tsunoda M (Kitasato Univ), Hano H, Yanagisawa H. (Poster) Zn deficiency causes inflammation via a fall in anti-inflammatory M2 macrophages in the rat spleen. SOT (Society of Toxicology) 56th Annual Meeting and ToxExpo. Baltimore, Mar.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, テコム編集委員会編, 柳澤裕之, 佐藤富美子 (東北大), 福本正勝 (社会福祉法人長岡福祉協会) 編集協力. みるみるナーシング: 健康支援と社会保障制度 2017. 東京: テコム, 2016.