

## 環境保健医学講座

教授：清水 英佑	職業性および環境化学物質の発癌性，変異原性および磁場の生体影響
助教授：鈴木 勇司	環境化学物質の変異原性
助教授：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

### 研究概要

#### I. 実験医学

##### 1. 共同研究「抗酸化活性をもつ新規ビタミンE (VE) 類縁体の創薬研究」

VEに着目し，より優れた抗酸化活性をもつ新規ビタミンE類縁体を合成することを目的とした。本年度は，マイトマイシンC (MMC)と共に，VE, VEのモデル化合物であるMe<sub>3</sub>, VEの基本骨格であるH<sub>3</sub>をそれぞれ用いて，CHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験および小核試験を行った。その結果，混合した場合の構造異常および小核の誘発頻度はMMC単独の場合と比較して低くなる傾向が見られた。今後は，アセチル基を導入した類縁体についても検討する。

##### 2. 電磁場に関する研究

###### ① 磁場の染色体異常誘発メカニズムに関する研究

ヒトは職場環境や日常生活環境中において磁場に曝露する機会が多い。これまでに強静磁場曝露により小核を誘発することと，活性酸素誘導化学物質による小核形成が静磁場同時曝露により増強され，また抗酸化剤のアスコルビン酸 (AS) 投与により小核誘発が抑制されることを明らかにした。今年度は，ASの小核誘発抑制効果について詳細に検討したところ，AS投与後，直ちにMMCを投与し静磁場曝露したときに小核誘発は最も強く抑制され，またAS投与後ただちにMMCを投与し静磁場曝露したときには小核誘発抑制作用は72時間保持されることが明らかとなった。以上の結果は，静磁場曝露が変異原物質由来活性酸素誘導の引き金となり小核誘発を助長することを示唆する。

###### ② 電磁場曝露によるアストロサイトの染色体異常誘発性の検討

新生仔ラットアストロサイト*in vivo*小核試験を用いて電磁場の染色体異常誘発性を検討した。電磁

場単独曝露 (50 Hz・10 mT・72時間) では小核は増加しなかったが，電磁場とビンクリスチン (VC) との複合曝露 (50 Hz・10 mT・48時間) においては，VC単独曝露群と比較して，有意な小核の増加を示した。

###### ③ コメットアッセイを用いた電磁場曝露によるDNA損傷性の検討

電磁場によるDNA損傷性について，コメットアッセイを用いて検討した。新生仔ラットに電磁場 (50 Hz・10 mT・1, 3, 6時間) を曝露したが，脳細胞にはDNA損傷の増加は見られなかった。

###### ④ 強磁場作業者の尿中8-OHdGの検討

酸化的DNA損傷の指標の8-hydroxydeoxyguanine (8-OHdG)について，強磁場作業者38名を対象者に尿中8-OHdGを測定した。平均値は曝露前 (週の始めの朝) と曝露終了時 (週の終わり夕方) では，有意差は認められなかった。

#### 3. 乱用薬物の遺伝毒性に関する研究

##### ① ケタミンに関する研究

社会的に大きな問題である薬物乱用を撲滅する一環として，乱用薬物防止に有効な毒性の研究が求められている。現在の薬物乱用は合成麻薬 (MDMA)，ケタミンを含有する錠剤を経口摂取する方法が急速に拡大している。2級アミンであるケタミン，MDMAは経口摂取によりN-ニトロソ体の生成が懸念されるため，これらのN-ニトロソ体を合成し，その毒性を研究した。ケタミンのニトロソ体は，CHL細胞を用いて小核試験を行ったところ，短時間処理法において非常に強い小核の誘発が，また，染色体構造異常試験においても有意な染色体構造異常誘発が認められた。

##### ② MDMAに関する研究

近年，MDMAの乱用が社会問題となっている。MDMAは経口摂取され，胃内酸性下で食品に含まれる亜硝酸と反応してN-ニトロソMDMA (N-MDMA) の生成が考えられる。供与を受けたMDMA含有錠剤からMDMAを抽出し，N-MDMAを合成した。ニトロソ化合物の多くに発がん性が報告されていることから，*in vitro*小核試験，染色体異常試験を行ったところ，N-MDMAに遺伝毒性があることを証明した。

#### 4. 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中薬物分析から摂取薬物を特定することは，日本の司法制度において重要な意味を持つ。モルモットを用いた動物実験により確立したガスクロマトグラフィー/質量分析法

によるクロマトパターン分析を用いて、ヒト尿中代謝物の分析を行い摂取薬物の推定が可能か検討を行った。ほぼ動物実験と同様の結果を得られ、推定ではあるが現在司法判断に使用しているところである。

## II. 疫学・ストレス解析評価・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. NPH インスリンからインスリングラルギンへの変更に関する検討

NPH インスリン (N) からグラルギン (G) へ変更の際、変更前後のインスリン使用状況、血糖コントロール、体重を比較し、G の臨床的特徴を1型、2型糖尿病別で検討した。対象は1型糖尿病120名、2型糖尿病79名。変更前と変更12ヵ月後のインスリン量は、Total, Basal, Bolusが、1型、2型糖尿病とも有意に減少した。Basal/Totalの変化に有意差はなく、Basal注射回数は、1型、2型糖尿病ともに有意に減少し、HbA1c値、体重に有意差はなかった。Gへの変更により血糖コントロールを悪化させずにインスリン量と注射回数を減少させることができた。

3. 電磁場の健康影響に関する疫学的研究

電磁場の健康影響を検討する目的で、血液、尿などの血液生化学的検査を含む健康診断、磁場発生装置の強度、磁場環境測定、磁場曝露個人モニタリング、磁場関連作業も含む日常生活時間調査などを実施している。現在、30名弱の磁場作業者の資料を収集し、詳細な解析を進めている。

### 「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(3年生中毒学)、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18年度環境保健医学実習報告書第21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。

実験的研究は、化学物質の神経毒性評価について検討がなされた。DNA損傷の検出系としてコメントアッセイを応用して新生仔ラット脳細胞のDNA損傷を検討した。また、酸化DNA損傷の指標として磁場曝露者の尿中8OHdGを測定した。磁場の生体影響を検討する上でよい指標となるので更なる検討を期待したい。

合成麻薬MDMAの非合法的使用が増えていて社会問題となっているが、乱用を抑止できるような成果に結びつく研究を行い結果が得られた。さらに、麻酔薬として用いられているケタミンについても、違法な使用実態があり、ニトロソ化した物質について遺伝毒性を検討し強い陽性の結果が得られた。また、アヘンとヘロインのヒト尿中代謝物の検出についても実用化の目処がついた。

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、1型・2型糖尿病患者や小児肥満の疫学的研究、糖尿病治療薬の検討、電磁場の疫学的研究等、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。

本年度は科学研究費として、基盤研究B(清水)、基盤研究C(鈴木)2課題が交付を受けた。また、環境・労働の健康危機管理国際会議を清水英佑が国連大学において会長として開催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki Y, Toyama Y, Miyakoshi Y, Ikehata M (Railway Technical Research Institute), Yoshioka H, Shimizu H. Effects of static effects of static magnetic fields on the induction of micronuclei by some mutagens. *Environ Health Prev Med* 2006; 11: 228-32.
- 2) Miyakoshi Y, Yoshioka H, Matsudaira T, Toyama Y, Suzuki Y, Shimizu H. Fifty-hertz electromagnetic fields decrease the frequencies of the micronuclei induced by mitomycin C in newborn rat astrocytes. *Genes Environ* 2006; 28: 123-6.
- 3) 浅沼一成, 縣 俊彦, 中村義之, 成瀬昭二, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の健康影響に関する研究. 慈恵医

大誌 2006; 121: 119-32.

- 4) 島田三恵子, 杉本充弘, 縣 俊彦, 新田紀枝. 産後1ヵ月間の母子の心配事と子育て支援のニーズおよび育児環境に関する全国調査「健やか親子21」5年後の初経産別, 職業の有無による比較検討. 小児保健研 2006; 65: 752-62.

## II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. グローバルヘルスネットと予防医学の有用性. 民族衛生 2006; 72: 49-50.  
 2) 縣 俊彦. 医療統計学と臨床試験の読み方. 日医新報 2007; 4326: 94-5.

## III. 学会発表

- 1) 清水英佑. 職域の歯科保健に期待すること. 第79回日本産業衛生学会. 大阪, 5月. [産業衛誌 2006; 48(5): 288]  
 2) 清水英佑. NPO法人としての日本医学図書館協会の今後に期待すること. 第77回特定非営利活動法人日本医学図書館協会総会. 名古屋, 5月. [医図書館 2006; 53(3): 254-9]  
 3) 清水英佑. 産業医学と予防医学を考える—産業保健の立場から—. 日本予防医学会第3回講演会. 北九州, 6月. [日予防医学会誌 2006; 1(1): 52-3]  
 4) 清水英佑. The present status of occupational health in Japan. 環境・労働の健康危機管理国際会議. 東京, 6月.  
 5) 清水英佑. 労働衛生の基本的な考え方と教職員のストレス. 教職員の健康と労働を考えるシンポジウム(主催・教職員の健康調査委員会). 東京, 10月. [教育評論 2007; 717: 14-41]  
 6) 清水英佑. 21世紀社会医学研究のめざすもの—産業医学の立場から—. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月. [日衛誌 2007; 62(2): 147-9]  
 7) 清水英佑. 化学物質と労働. 宮崎県医師会平成18年度産業医研修会. 宮崎, 5月.  
 8) 清水英佑. 予防医学と産業医学を考える—産業医学の立場から—. 日本予防医学会第3回講演会. 北九州, 6月.  
 9) 清水英佑. 職場における化学物質対策. 日本医師会第38回産業医学講習会. 東京, 7月.  
 10) 清水英佑. 職場における化学物質対策. 日本歯科医師会第34回産業医学講習会. 東京, 9月.  
 11) 清水英佑. 化学物質の新たな管理の進め方. 財団法人産業医学振興財団産業医研修会. 東京, 1月.  
 12) 鈴木勇司, 池畑政輝(鉄道総合技術研究所), 宮越雄一, 清水英佑. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすアスコルビン酸の役割(2). 第79回日本産業衛生学会.

仙台, 5月.

- 13) Suzuki Y, Ikehata M (Railway Technical Research Institute), Miyakoshi Y, Shimizu H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields of micronucleus formation by mutagens—Part 2—. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 104]  
 14) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露の脳腫瘍誘発性の検討(第4報)—*in vivo* 新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて—. 第79回日本産業衛生学会. 仙台, 5月. [産業衛誌 2006; 48(臨増): 520]  
 15) 宮越雄一, 清水英佑. 50Hz 電磁場曝露と脳腫瘍発生に関する実験的研究. 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山, 10月. [日公衛会抄集 65回 2006: 1026]  
 16) Miyakoshi Y, Suzuki Y, Shimizu H. Effects of electromagnetic fields exposure on the induction of micronuclei in rat astrocytes (4th report). 日本環境変異原学会第35回大会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 89]  
 17) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の変異原性の検討(第5報) *in vivo* ラット・アストロサイト染色体異常試験およびコメットアッセイ法を用いて. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月. [日衛誌 2007; 62(2): 588]  
 18) 関 良子, 吉岡早戸, 清水英佑. CHL/IU細胞を用いたケタミンおよびニトロソケタミンの *in vitro* 染色体異常試験および小核試験. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 96]  
 19) 吉岡早戸, 関 良子, 清水英佑. CHL/IU細胞を用いた合成麻薬(MDMA)の染色体異常試験. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 95]  
 20) 吉岡早戸, 富山吉光, 清水英佑. MDMA およびN-ニトロソ MDMA の染色体構造異常誘発について. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月.  
 21) Agata T. Long term epidemiological estimation of HIV/AIDS prevalence in Japan and the world. 12th International Congress on Infectious Diseases. Lisbon, June.  
 22) Agata T, Shimizu H, Inaba Y<sup>1)</sup>, Tamakoshi A<sup>1)</sup>, Niimura M<sup>1)</sup>, Ohtsuka F<sup>1)</sup>, Nakayama J<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Ministry of Health Labor & Welfare). A study fo lisch nodules (LN) and neurofibromatosis 1 in Japan. 17th International Congress of eye research. Buenos Aires, Oct.  
 23) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症II型公費負担対象者の特性. 第71回日本民族衛生学会.

那覇, 11月。

- 24) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 2つの全国規模調査から見た神経線維腫症II型患者の特性. 第17回日本疫学会学術総会. 広島, 1月.
- 25) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 宮下 弓, 白澤貴子, 高橋英孝, 縣 俊彦, 清水英佑, 川口 毅, 田嶋尚子. 日本人学童における心血管疾患リスク予測因子とアディポサイトカインとの相関の検討. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. やさしい保健統計学. 改訂4版. 東京: 南江堂, 2007.
- 2) 清水英佑. 介護福祉用語事典. 第3版. 東京: 医学評論社, 2006.
- 3) 清水英佑. レプリカ看護師国試対策'07. 東京: 医学評論社, 2006.
- 4) 清水英佑. 産業医の職務Q&A. 第8版. 東京: 産業医学振興財団, 2006.
- 5) 清水英佑. CBTこあかり1: オリエンテーション. 東京: 医学評論社, 2006.
- 6) 清水英佑. CBTこあかり2: シミュレーション. 東京: 医学評論社, 2006.
- 7) 清水英佑. CBTこあかり3: リ・コ五肢択一編. 東京: 医学評論社, 2006.
- 8) 清水英佑. 疾病とはどのような状態をいうのだろうか. 栗原 敏監修. 医療入門: よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 73-9.
- 9) 清水英佑. 化学物質の許容濃度. 国立天文台編. 理科年表. 平成19年版. 東京: 丸善, 2006. p. 978-85.

#### V. その他

- 1) 宮越雄一, 清水英佑. 化学物質の有害性の評価に関する最近の知見. 産業医ジャーナル 2006; 29(3): 92-5.
- 2) 宮越雄一. 職場での新しい化学物質の表示・文書交付制度. 日医新報 2007; 4321: 43-5.
- 3) 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 縣 俊彦, 杉本充弘, 村上睦子, 中根直子. 快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究-「健やか親子21」快適な妊娠出産の支援の中間評価-. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 1-17.
- 4) 杉本充弘, 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 縣 俊彦, 村上睦子, 中根直子. 快適な産科医療を提供するための体制に関する基礎的研究. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成

17年度研究業績 2006; 18-49.

- 5) 縣 俊彦, 杉本充弘, 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 村上睦子, 中根直子. ガイドライン指標の信頼性・妥当性の検討に関する研究-快適な妊娠出産育児ケアと周産期医療体制の全国調査の疫学的方法論. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 50-8.
- 6) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 稲葉 裕, 吉田雄一, 中山樹一郎, 金城芳秀, 柳 修平, 新村真人, 大塚藤男, 吉田 純, 金田真理, 中村好一, 玉腰暁子, 柴崎智美, 永井正規. FN1, FN2, TS 全国調査進捗状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 45-9.
- 7) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 佐伯圭一郎, 稲葉 裕, 石原英樹, 久保惠嗣, 坂谷光則, 西川浩昭, 柴崎智美, 永井正規. 人工換気療法全国調査(2004年)による患者数推計に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 62-72.
- 8) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 中村晃士, 西岡真樹子, 新村真人, 大塚藤男, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 吉田雄一, 中山樹一郎, 三宅吉博, 高木廣文, 金城芳秀, 李 廷秀, 柳 修平, 河 正子, 柴崎智美, 永井正規, 廣田良夫, 佐伯圭一郎. 個人情報保護時代における大規模特定施設での定点モニタリングのあり方に関する研究-進捗状況-. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 261-72.
- 9) 縣 俊彦. 神経線維腫症1-2004定点モニタリングの性別解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成17年度研究業績 2006; 17-32.
- 10) 縣 俊彦. NF1, NF2, TS 全国調査進捗状況. 全国調査進捗状況, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成17年度研究業績 2006; 7-17.
- 11) 清水英佑. 携帯電話等のヒトの健康に与える影響-電磁場の疫学的・血液生化学的研究-(平成16年度~平成18年度科学研究費補助金基盤研究(B)研究成果報告書). 2007.
- 12) 鈴木勇司. 電磁場曝露による発癌修飾因子に関する研究(平成16年度~平成18年度科学研究費補助金基盤研究(C)研究成果報告書). 2007.