

(1) : 90]

9) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 水之江義. 黄色ブドウ球菌の病原性発現における FnBP の関与について. 第 81 回日本細菌学会総会. 京都, 3 月. [日細菌誌 2008 ; 63(1) : 73]

#### IV. 著 書

1) 水之江義充. コレラ菌. 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信編. 戸田新細菌学. 改訂 33 版. 東京 : 南山堂, 2007. p. 563-72.

### 環境保健医学講座

教 授 : 柳澤 裕之	エージングと必須微量元素, 職業性および環境化学物質の発癌性, 変異原性, 磁場の生体影響
准教授 : 鈴木 勇司	環境化学物質の変異原性
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
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. 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」

活性酸素は発癌, 老化, 梗塞後の虚血再灌流傷害などに関与していることから, 安全で強力な抗酸化剤の開発が望まれている。昨年度に引き続き, 生体内で抗酸化活性を発現するビタミン E (VE) を規範として, より優れた抗酸化剤の創製を目的として本年度も研究を行った。本研究では, 合成した VE, Me<sub>3</sub>, H<sub>3</sub> および VE の chroman 環の  $\pi$  電子系を拡大したビタミン K (VK) の誘導体である VKH, およびそれらのアセチル化体について, CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を行った結果, 変異原性陰性であった。これらの創薬の抗酸化活性は現在検討中である。

##### 2. インジウム化合物の変異原性

近年, インジウム化合物は液晶やプラズマのフラットパネルディスプレイ用透明導電膜製造用セラミックスや医学分野で骨髄造血機能診断に使用されるようになり, その毒性が注目されるようになった。今回は塩化インジウムの変異原性について検討した。BALB/c マウスを用いた *in vivo* 小核試験において, 小核誘発頻度が有意に高くなった。CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では陰性であったが, 小核試験では陽性となった。本研究において塩化インジウムに変異原性がある可能性を示唆する知見を得た。

##### 3. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム

我々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が小核を

誘発すること静磁場と化学物質の同時曝露により小核誘発頻度が亢進することを明らかにした。今年度は、抗酸化剤のアスコルビン酸前投与により小核誘発が抑制されることと静磁場曝露により 8-hydroxy-deoxyguanosine が誘導されることが明らかになった。この結果は、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。

#### 4. 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。新生仔ラットに抗がん剤の bleomycin と電磁場 (50 Hz・10 mT・6 時間) の複合曝露により、bleomycin による脳細胞の DNA 損傷の増加傾向が見られた。また radical scavenger の tempol を投与により、bleomycin による脳細胞の DNA 損傷が部分的に抑制された。

#### 5. 長期亜鉛欠乏による染色体異常誘発亢進

日本人の約 30% が必須微量元素である亜鉛欠乏であるといわれている。今年度は、亜鉛欠乏状態が発癌リスクを亢進するかどうかを検討した。その結果、亜鉛欠乏食投与後 4 週目より小核誘発亢進が認められた。また、骨髄細胞中に 8-OHdG が誘導された。この結果は、亜鉛欠乏により酸化的状態が亢進し小核を誘発することを示唆する。

#### 6. 高濃度酸素吸入と酸化ストレス

新生児の酸素吸入と発癌リスクに関する内外の疫学報告があるが、実験的検証は非常に少ない。新生仔ラットを用い、酸素吸入の DNA 損傷を指標とし、生体に及ぼす影響の検討を開始した。

#### 7. 合成麻薬の遺伝毒性について

昨今、合成麻薬 (MDMA) の乱用が叫ばれている。MDMA は経口摂取されるので、胃内酸性下で食品添加物等に含まれる亜硝酸と反応すると N-ニトロソ MDMA (N-MDMA) の生成が考えられる。ニトロソ化合物の多くに発がん性が報告されている。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。in vitro 小核試験、染色体異常試験を行い、N-MDMA に遺伝毒性があることを証明した。

## 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. 減圧症罹患リスクの調査

高気圧作業者の健康障害を予防することを目的として、港湾潜水作業者および潜函作業者の減圧症罹患リスクの調査を行っている。手法は、超音波ドプラ法を用い、圧曝露後に体内に形成される気泡の検知により行い、空気呼吸と混合ガス呼吸の違いを安全性の面から検討している。

## 「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), 臨床医学 I (4 年生中毒学), 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 19 年度環境保健医学実習報告書第 22 号」を発行した。

### 2. 研究について

今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、磁場と抗癌剤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ッ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。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。

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。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka H, Shimizu H, Toyama Y (Metropolitan Police Department), Miyakoshi Y, Suzuki Y, Takagi R. Genotoxicity study of illegal drug MDMA and its nitroso derivative N-MDMA by micronucleus and chromosomal aberration tests

- using chinese hamster lung fibroblast cell line (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞系を用いた小核及び染色体異常試験による違法ドラッグ MDMA 及びそのニトロソ誘導体 N-MDMA の遺伝毒性研究). *Environ Health Prevent Med* 2007; 12(3): 129-37.
- 2) Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice—Validity of zinc preparations—(金属で病気は治せるか? 亜鉛欠乏と臨床治療 亜鉛製剤の有効性). *薬誌* 2008; 128(3): 333-9.
- 3) Yanagisawa H, Nodera M (Saitama Med Univ). Zinc physiology and clinical practice (【臨床における亜鉛の有効性の探索】 亜鉛の生理学及び臨床). *Biomed Res Trace Elements* 2007; 18(1): 3-9.
- 4) 縣 俊彦. 臨床調査個人票からみた神経線維腫症 2 型 (NF2) の疫学像. *医と生物* 2008; 152(1): 20-5.
- 5) 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 佐藤真紀子<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>(埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットに対する 2 ATA 酸素曝露の影響. *Trace Nutrient Research* 2007; 24: 133-8.
- 6) 福島洋介<sup>1)</sup>, 古株彰一郎<sup>1)</sup>, 金谷あゆみ<sup>1)</sup>, 堀 直子<sup>1)</sup>, 立山高秋<sup>1)</sup>, 佐藤 毅<sup>1)</sup>, 坂田康彰<sup>1)</sup>, 小林昭男<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 柳澤裕之, 依田哲也<sup>1)</sup>(埼玉医大). 口腔水分計の至適測定方法に関する実験的検討. *日口腔粘膜会誌* 2007; 13(1): 16-25.
- 4) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 宮下 弓, 森本 彩, 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. NPH インスリンからグラルギンへの変更に関する検討. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2007; 50 (Suppl. 1): S-119]
- 5) 西川浩昭 (日赤大), 縣 俊彦, 稲葉 裕 (順大), 黒沢美智子. 神経線維腫症 1 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会総会. 高岡, 11 月. [民族衛生 2007; 73(付録): 60-1]
- 6) 縣 俊彦, 西川浩昭 (日赤大), 稲葉 裕 (順大), 黒沢美智子. 神経線維腫症 2 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会総会. 高岡, 11 月. [民族衛生 2007; 73(付録): 62-3]
- 7) Agata T, Nishikawa H (Red Cross Univ), Inaba Y (Juntendo Univ), Itaya M. A nation-wide epidemiological study of COPD and tobacco smoking rate in Japan. 6th Conference of International Society for the Prevention of Tobacco Induced Disease. Little Rock, Dec.
- 8) 縣 俊彦, 島田三恵子 (大阪大), 杉本充弘 (日赤). 快適な妊娠出産ケアと医療体制に関する研究. 第 27 回医療情報学連合大会 (第 8 回日本医療情報学会学術大会). 神戸, 11 月. [医療情報学連大会論集 2007; 27: 794-5]
- 9) Ikehata M<sup>1)</sup>, Yoshie S<sup>1)</sup>, Suzuki Y, Hayakawa T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Railway Technical Research Institute). Mutagenicity and co-mutagenicity of strong magnetic field in yeast cells. 1st Asian Conference on Environmental Mutagens and 36th Annual Meeting of Japanese Environmental Mutagen Society. Kitakyushu, Nov.
- 10) Suzuki Y, Ikehata M, Miyakoshi Y, Shimizu H, Yanagisawa H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields of micronucleus formation by mutagens. 1st Asian Conference on Environmental Mutagens and 36th Annual Meeting of Japanese Environmental Mutagen Society. Kitakyushu, Nov.
- 11) 柳澤裕之. “知られざる国民病—亜鉛欠乏症” 亜鉛欠乏は老化の促進要因である. 東京慈恵会医科大学同窓会大阪支部総会. 大阪, 3 月.
- 12) 柳澤裕之. 微量元素と酸化ストレス—亜鉛を中心として—. 酸化ストレスから身を守る—指標と予防—(相模女子大学アスベスト障害予防センター主催第 3 回講演会). 東京, 10 月.
- 13) 稲見圭子<sup>1)</sup>, 関 良子, 森田海根<sup>1)</sup>, 望月正隆<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 清水英佑, 柳澤裕之. ビタミン E あるいはビタミン K 骨格をもつ新規抗酸化剤の合成と細胞への効果. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3 月.

## II. 総 説

- 1) 鈴木勇司. 磁気の身体に及ぼす影響. *ドクターサロン* 2007; 51(11): 829-33.
- 2) 柳澤裕之, 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>(埼玉医大). 亜鉛の生理. *老年消病* 2007; 19(2): 61-6.
- 3) 柳澤裕之. 亜鉛の生理作用と薬理作用. *金属* 2007; 77(3): 25-8.
- 4) 柳澤裕之. 高山病. *Health & Life* 2007; 270(5): 21.

## III. 学会発表

- 1) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討 (第 6 報) DNA 損傷を指標としたコメットアッセイ法を用いて. 第 78 回日本衛生学会総会. 熊本, 3 月.
- 2) 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場曝露によるラットアストロサイトへの遺伝毒性の検討—免疫毒性への応用を目指して—. 第 14 回日本免疫毒性学会学術大会. 神戸, 9 月.
- 3) 吉岡早戸, 宮越雄一, 縣 俊彦, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 合成麻薬の遺伝毒性について. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2007; 122(6): 242-3]

- 14) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討 (第6報) DNA 損傷を指標としたコメットアッセイ法を用いて. 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 469(P1A-06)]
- 15) 鈴木勇司, 池畑正輝, 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. インジウム化合物の変異原性 (その1). 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 400(O-313)]
- 16) 柳澤裕之, 宮崎 孝 (埼玉医大), 亜鉛過剰摂取の血圧と腎血流量に及ぼす影響. 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 373(O-225)]
- 17) 松島雅人, 福島 統, 景山 茂, 柳澤裕之, 藤沼康樹, 名郷直樹, 三浦靖彦, 斉藤康広. 「プライマリ・ケア現場の臨床研究者の育成」プログラム. 第16回日本総合診療医学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 18) 宮元礼生奈, 阿部 猛 (警視庁), 柳澤裕之. オンカラム誘導体化を用いたフェネチルアミン系薬物の分析. 日本法科学技術学第13回学術集会. 東京, 11月.
- 19) 吉岡早戸, 宮越雄一, 縣 俊彦, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 合成麻薬の遺伝毒性について. 第124回成医会総会. 東京, 10月. [第124回成医会総会抄録集 2007; 13]
- 20) 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場曝露によるラットアストロサイトへの遺伝毒性の検討—免疫毒性への応用を目指して—. 第14回日本免疫毒性学会学術大会. 神戸, 9月. [第14回日本免疫毒性学会学術大会要旨集 2007; 72(P-10)]
- 21) 富永信子<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 永木由佳<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏の肺に及ぼす影響. 第18回日本微量元素学会学術集会. 福井, 7月. [第18回日本微量元素学会学術集会抄録集 2007; 18(2): 169(O-30)]
- 22) 柳澤裕之, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>, 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大). 高亜鉛食摂取の腎血管抵抗に及ぼす影響. 第18回日本微量元素学会学術集会. 福井, 7月. [第18回日本微量元素学会学術集会抄録集 2007; 18(2): 169(O-29)]
- 23) 永木由佳<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>, 佐藤純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットに対する0.2 MPa酸素曝露の影響. 第24回微量栄養素研究会シンポジウム. 京都, 6月. [第24回微量栄養素研究会講演要旨集 2007; P-8]
- 24) Nodera M<sup>1)</sup>, Araki R<sup>1)</sup>, Miyazaki T<sup>1)</sup>, Satoh M<sup>1)</sup>, Eiki Y<sup>1)</sup>, Tominaga N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Saitama Med Univ), Yanagisawa H. The effect of zinc deficiency on the biological defense system in rats. The 17th Symposium on Role of Metals in Biological Reac-

tions, Biology and Medicine (SRM2007). Kyoto, June. [Abstracts: 2007; 7-3]

- 25) Miyazaki T<sup>1)</sup>, Hara M, Ichiki A<sup>1)</sup>, Yamamoto Y<sup>1)</sup>, Takada A<sup>1)</sup>, Kido A<sup>1)</sup>, Nodera M<sup>1)</sup>, Yanagisawa H, Saito K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Saitama Med Univ). A novel method for efficient analysis of STR loci from a single sperm captured by laser microdissection. 22nd Congress of the International Society for Forensic Genetics. Copenhagen, Aug.

#### 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) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝編集協力. 国試看護シリーズ: イラストで見る診る看る: 公衆衛生と社会保障 2008: 社会保障制度と生活者の健康. 東京: 医学評論社, 2007.
- 3) 柳澤裕之訳. クロム. 木村修一, 小林修平翻訳監修. 最新栄養学: 専門領域の最新情報. 第9版. 東京: 建帛社, 2007. p.497-504.