

coccus aureus of different growth stage. 13th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Cairns, Sept.

- 6) 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 関 啓子, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌による血管内皮細胞のIL-8抑制と好中球浸潤阻害. 第53回ブドウ球菌研究会. 東京, 9月.
- 7) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 常在細菌による病原細菌の定着阻害機構の解析. 第91回日本細菌学会関東支部総会. 長生郡, 10月.
- 8) 岩瀬忠行, 上原良雄(高知大学), 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 関 啓子, 縣 俊彦, 高田耕司, 益田昭吾, 佐藤文哉, 水之江義充. 常在細菌の分泌するバイオフィルム破壊因子による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第82回日本細菌学会総会. 名古屋, 3月.
- 9) 佐藤文哉, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 関啓子, 水之江義充. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィルム形成能. 第82回日本細菌学会総会. 名古屋, 3月.

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, 職業性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
- 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. 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響

我々はこれまでに, 抗がん剤の染色体異常誘発性を静磁場が増強することを明らかにした。本研究では, これまでの知見を応用し, 静磁場が抗がん剤の抗がん効果を増強できるかを検討した。

マウス (Jcl: BDF1) に L1210 細胞を移植し, 直ちに 5 テスラ (T) の超電導磁石内で全マウスが死亡するまで均一磁場中で連続曝露を行った。その結果, 磁場単独で, 16.5%, 静磁場とプレオマイシン (5mg/kg) の複合曝露で 27.9% の延命率が認められた。勾配磁場とプレオマイシンの複合曝露では 34.6% の延命効果が認められた。

2. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム

本研究において, X 線と強静磁場複合曝露により観察される小核誘発と 8-OHdG 産生をアスコルビン酸により低減できるかを検討した。

BALB/c マウスに 1Gy の X 線を照射し, 直ちに 5T の静磁場を 24 時間曝露したところ, X 線単独照射時よりも有意に小核誘発頻度と 8-OHdG 産生が亢進した。アスコルビン酸を前投与してから X 線と静磁場を複合曝露すると, 小核誘発頻度と 8-OHdG 産生が抑制された。以上の結果から, 1) X 線照射により誘発される小核誘発とフリーラジカル産生が強静磁場曝露により亢進し, 2) 抗酸化剤により, それらが抑制されたと考えられる。

3. 亜鉛欠乏と酸化ストレス

亜鉛欠乏ラットでの食道粘膜病変と酸化ストレスの関与について検討した。亜鉛欠乏ラットの食道粘膜に錯角化 (parakeratosis) が認められたが、ラジカルスカベンジャーの tempol を投与することにより、食道粘膜の錯角化が減少する所見が見られた。亜鉛欠乏による食道粘膜の変化である錯角化のメカニズムの一つとして、活性酸素による酸化ストレスの関与が示唆された。

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、DNA が酸化損傷を受ける。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. 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。時間依存性で一時的に 8-OHdG は亢進したが、DNA 修復機構による抗酸化活性が示唆された。

3. 長期通院歴を有する糖尿病患者を対象とし、糖尿病網膜症発症に及ぼす血糖変動と年齢の影響を検討した。網膜症発症リスクは、HbA1C や FPG の平均値だけでなく、それらの変動 (SD) が大きくなるほど上昇し、高齢になるほど低下した。また、初診年齢 42 歳以上群では 42 歳未満群と比べ網膜症

発症が有意に抑制された。その要因として、FPG の変動が小さいこと、網膜症の好発年齢を過ぎた症例が多く含まれることなどが示唆された。

「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 20 年度社会医学 I 実習報告書第 23 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、磁場および高濃度酸素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) Suzuki Y, Takagi R, Kawasaki I, Matsudaira T, Yanagisawa H, Shimizu H. The micronucleus test and erythropoiesis: effects of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) on micronucleus formation. *Mutat Res* 2008; 655(1-2): 47-51.
- 2) Miyazaki T, Hara M, Ichiki A, Yamamoto Y, Takada A, Kido A, Nodera M, Yanagisawa H, Suzuki H, Saito K. An efficient novel method for analyzing STR loci from a single sperm captured by laser microdissection. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* 2008; 1(1): 437-8.
- 3) Ichiki A, Miyazaki T, Nodera M, Suzuki H, Yanagisawa H. Ascorbate inhibits apoptosis of Kupffer cells during warm ischemia/reperfusion injury. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-3): 338-44.

4) 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.

II. 総 説

1) 柳澤裕之. 亜鉛欠乏症の症状と治療. 日医新報 2008; 4414: 95-6.

III. 学会発表

1) Suzuki Y, Ikehata M, Kobayashi K, Yanagisawa H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields (SMF) of micronucleus formation by mutagens (Part 2). 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

2) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 強静磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすフリーラジカルの役割(3). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月. [日衛誌 2009; 64(2): 478]

3) 柳澤裕之. (サテライトセミナー: 亜鉛と疾患の密接な関係—基礎から臨床まで—) 知られざる国民病—亜鉛欠乏症. 第 22 回日本臨床内科医学会. 長崎, 9 月.

4) 柳澤裕之. (市民公開講座: 微量元素と健康) アンチエイジングと微量元素. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

5) 柳澤裕之. 職場における重金属中毒とその予防対策. 日本医師会認定慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7 月.

6) 柳澤裕之. これからの健診・新しい健診—健康診断における微量元素測定の意義—. 日本総合健診医学会第 37 回大会. 静岡, 1 月.

7) 柳澤裕之. 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—オーバービュー&亜鉛欠乏と酸化ストレス. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

8) 小林 浩, 宮越雄一, 池田智純, 柳澤裕之. 新生仔ラットの酸素曝露による酸化的 DNA 損傷の解析(その 1). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月.

9) 宮越雄一, 千葉 輸, 鈴木勇司, 小林 浩, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と酸化ストレス(第 1 報). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月.

10) Seki Y, Suzuki Y, Ikehata M, Yanagisawa H. Effect of indium chloride on micronucleus induction. 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

11) Suzuki Y, Ikehata M, Miyakoshi Y, Kobayashi K, Yanagisawa H. Effect of static magnetic fields on production of 8-OHdG in mice bone marrow cells. 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

12) 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 高濃度酸素曝露後の新生仔ラットにおける酸化的 DNA 損傷の解析—コメットアッセイ法を中心として—. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月.

13) 宮越雄一, 鈴木勇司, 柳澤裕之. 塩化インジウムの発癌—染色体異常誘発性を指標として—. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

14) 小林 浩, 望月 徹, 池田智純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 窒素酸素混合ガス使用による港湾潜水作業者の減圧症リスクの実態調査. 第 81 回日本産業衛生学会. 札幌, 6 月.

15) T. Agata, H. Yanagisawa, A. Tamakoshi, K. Saiki, Y. Inaba, M. Kurosawa, H. Ishihara, K. Kimura and K. Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of HMV in Japan. 54th Respiratory Congress International. Anaheim, Oct.

16) Yanagisawa H. Zn-excess intake may cause an increase in systemic blood pressure and the deterioration of renal function through superoxide-induced oxidative stress. American Society of Nephrology 41st Annual Meeting & Scientific Exposition. Philadelphia, Oct. [J Am Soc Nephrol 2008; 19 (Abstracts Issue): 376A]

17) Mochizuki T, Ikeda T, Kobayashi K, Yanagisawa H. Decompression stress following multi-day diving. 3rd Conference U.S.-Japan Panel on Aerospace-Diving Physiology & Technology, and Hyperbaric Medicine. Nakatsu, Nov.

18) Ikeda T, Mochizuki T, Kobayashi K, Yanagisawa H. Japanese development of diving technology before WW II. 3rd Conference U.S.-Japan Panel on Aerospace-Diving Physiology & Technology, and Hyperbaric Medicine. Nakatsu, Nov.

19) Agata T, Yanagisawa H, Nishikawa H (Toyota Redcross University), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo University), Nagai M (Saitama Medical University). A Longitudinal epidemiological study of respiratory disease about death rate, prevalence, tobacco smoking and cure systems in Japan and western countries. 5th Forum on Respiratory Tract Infections Doubts and Certainties in an Environment of Changing Patients and Pathogens. Balce-rona, Feb.

20) Agata T, Yanagisawa H, Tamakoshi A, Saiki K, Inaba Y, Kurosawa M, Ishihara H, Kimura K, Kubo K (Shinsyu University). A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of

HMV in Japan. 54th Respiratory Congress International. Anaheim, Dec.

法 医 学 講 座

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦編著. 基本医学統計学:EBM・医学研究・SASへの応用. 5版. 東京: 中外医学社, 2009.

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のには限界があり、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。

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。

2. Ninhydrin 反応強度を指標とした DNA 分析 限界の客観的評価法

脱落上皮細胞が付着した紙面を Ninhydrin で染色し、その陽性部位から DNA 分析を行った。その際の Ninhydrin の発色強度や採取面積とミトコンドリア DNA 多型の検出限界との関係を検討し、分析対象部分を決定する客観的な評価法の確立を試みた。