

to S. Hironaka I, Mizunoe Y. Role of FnBPs in infection of *S. aureus*. The 14th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Bath, Sept.

- 4) 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 杉本真也, 高田耕司, 縣 俊彦, 水之江義充. 表皮ブドウ球菌による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 岩瀬忠行, 上原良雄¹⁾, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 瀬尾宏美¹⁾(¹⁾高知大学), 高田耕司, 縣 俊彦, 水之江義充. 表皮ブドウ球菌による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第55回日本ブドウ球菌研究会. 東京, 7月.

IV. 著 書

- 1) 杉本真也, 園元謙二 (九州大学). 第2章: 乳酸菌・ビフィズス菌の構造・代謝 7. ストレス応答 温度. 日本乳酸菌学会編. 乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス. 京都: 京都大学学術出版会, 2010. p.240-6.
- 2) 杉本真也, 園元謙二 (九州大学). 第2章: 乳酸菌・ビフィズス菌の構造・代謝 7. ストレス応答 塩/浸透圧/乾燥. 日本乳酸菌学会編. 乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス. 京都: 京都大学学術出版会, 2010. p.238-40.

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
- 准教授: 須賀 万智 疫学, 予防医学
- 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. 酸化インジウム錫曝露作業員由来末梢血リンパ球の小核誘発について

酸化インジウム錫曝露作業員から末梢血リンパ球画分を得て, phytohemagglutinin を加えた RPMI1640 培地に播種し, 48 時間培養した。Cytochalasin B を添加し, さらに 48 時間培養した。その結果, 14 名の酸化インジウム錫研磨作業員の末梢血リンパ球に誘発される小核の頻度は, 0.7~1.7% の間にあった。

2. 酸化インジウム錫曝露作業員由来の末梢血リンパ球の染色体異常試験について

酸化インジウム錫曝露作業員から末梢血リンパ球画分を得て, phytohemagglutinin-M (最終濃度 10 $\mu\text{g/ml}$) を加えた RPMI1640 培地に播種し, 48 時間培養した。その結果, 酸化インジウム錫曝露作業員の 12 名の末梢血リンパ球には染色体異常は認められなかった。

3. ラットの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験法の検討について

mitogen の種類や濃度など, 試験を行う為の培養条件を検討中である。

4. 亜鉛欠乏ラットによる味覚異常と酸化ストレス

亜鉛欠乏により, SOD 活性が低下し, 酸化ストレスによる影響が増加すると考えられている。亜鉛

欠乏ラットに苦味のある塩酸キニーネ水溶液と蒸留水を設置し、各々の飲水量を測定した。味覚異常が出現し塩酸キニーネ水溶液の飲水量が増加した後、ラジカルスカベンジャーの tempol を投与したが、塩酸キニーネ水溶液の飲水量は変化しなかった。これらの結果より、亜鉛欠乏による味覚障害には活性酸素はあまり関与していないことが示唆された。

5. 高血圧がもたらす変異原性の検討

現在、生活習慣病が増加していることは、広く知られている。そして、生活習慣病の中でも高血圧は、過剰な酸化ストレスを亢進させることで、酸化的 DNA 損傷による発癌リスクを増加させることが示唆される。そこで、高血圧ラットを用いて、*in vivo* 小核試験を行った。高血圧ラットは、週齢（28～40週齢）を追うごとに小核誘発が増加する傾向がみられた。今後は、酸化的 DNA 損傷の指標の 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) を評価する予定である。

6. 亜鉛過剰摂取によるラット骨髄細胞の小核誘発頻度の増加

亜鉛は必須微量元素であり、細胞機能の代謝を維持するために、およそ 300 種の酵素の活性中心として働いている。近年、サプリメント等により容易に亜鉛を摂取することが可能になった。しかし、亜鉛も含め、サプリメント等を多く摂取すれば、より健康増進につながると間違った考えで適正な用量を守らないことが危惧される。そこで、3種類の亜鉛添加食（Zn：0.005%，0.05%，0.2%）を等カロリー与えて、亜鉛過剰摂取モデルラットを作製した。今後は、*in vivo* 小核試験と酸化的 DNA 損傷の指標である 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) を評価する予定である。

7. 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、活性酸素的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。

8. 糖尿病における遺伝子変異誘導要因の解析

糖尿病による酸化ストレス負荷に起因する発がんリスクに関する基礎的な検討として、STZ 投与により糖尿病を誘導したモデルラットにおける染色体異常を小核試験により検討した。糖尿病誘導から経

時的に 4～14 週間後の個体について小核保持細胞の出現頻度を測定した。その結果、増加の傾向は認められるものの、統計的な有意差は認められなかった。増加の傾向を再確認するため、より高感度な手法による検討の必要性が示唆された。

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. 予防接種の医療経済評価

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班として、「ワクチン接種の費用対効果推計法」を作成し、小児対象の 6 種類のワクチン（Hib、肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、B 型肝炎、HPV）と成人対象の 1 種類のワクチン（肺炎球菌）について、統一の方法で、ワクチンの定期接種化の費用対効果を分析して報告した。

3. 更年期障害の有病率調査

聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室との共同研究で、川崎市北部在住の 50 歳・60 歳女性に更年期障害の質問紙調査をおこない、各年齢の更年期自覚と更年期症状の有症率を分析して報告した。

4. 腹囲と体重と冠危険因子に関する分析

財団法人東京都予防医学協会との共同研究で、定期健診データを用いて、職域男性における BMI 別の腹囲と冠危険因子集積の関係、年齢別の体重の変化と冠危険因子の変化の関係を分析して報告した。

5. 2 型糖尿病患者における血糖変動と合併症の研究

長期通院歴を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、糖尿病網膜症発症に対する血糖変動の影響を検討した。空腹時血糖値 (FPG) の変動は HbA1c や FPG の平均値と独立して、網膜症発症リスクを上昇させた。増殖網膜症発症に対する平均血糖値の影響を検討したところ、発症前 5 年以上の平均 HbA1c、発

症前 10 年以上の平均 FPG が有意に増殖網膜症発症に関係していた。

6. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ポラプレジンクの効果

慢性期褥瘡におけるポラプレジンクの効果をも最長 8 週間の投与を行って検証した。褥瘡の治癒速度は PUSH スコアを用いて評価した。投与群では未投与群と比較して有意に治癒速度が促進し、また同一群内の比較でも投与後は投与前と比較して治癒速度の有意な増加が見られた。これにより、ポラプレジンクは褥瘡治療に有用であることが示唆された。

7. 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。

8. 職場のメンタルヘルス

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。

〔点検・評価〕

1. 教育について

教育に関しては、社会医学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。

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・インジウム化合物・生活習慣病としての高血圧や糖尿病における発癌リスクアセスメントが行われた。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、予防接種の医療経済評価、更年

期障害の有病率調査、腹囲と体重と冠危険因子に関する分析、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) Miyazaki T, Takenaka T, Inoue T, Sato M, Hanyu M, Eiki Y, Nodera M, Yanagisawa H, Ohno Y, Shibasaki S, Suzuki H. Klotho expression is induced by calorie restriction in adult male rats. *Trace Nutrients Research* 2010; 27: 92-6.
- 2) Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89(3): 296-302.
- 3) 梶原千絵子, 伊藤克人, 縣 俊彦, 須賀万智, 柳澤裕之. 職場のメンタルヘルス. *慈恵医大誌* 2010; 125(6): 226-7.
- 4) 高橋周矢, 神岡 洋, 柳澤裕之, 鴛田純一, 宮越雄一, 奥山則子, 荒木 均, 加瀬智明. 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 3 報). *慈恵医大誌* 2010; 125(6): 225-6.
- 5) 須貝 威, 柳澤裕之. 生体のストレス応答の分子機構の解明に基づいた難治性疾患に対する新しい治療法の開発: 多価フェノール性部分構造を分子内に持ち、抗酸化活性が期待される化合物の合成研究とその化合物の抗酸化作用に基づいた DNA 障害抑制効果の検定に関する研究. 平成 17~21 年度私立大学学術研究高度化推進事業学術フロンティア推進事業 2010; 30-3.

II. 総 説

- 1) Takagi R, Suzuki Y, Seki Y, Ikehata M, Kajihara C, Shimizu H, Yanagisawa H. Indium chloride-induced micronuclei in *in vivo* and *in vitro* experimental systems. *J Occup Health* 2011; 53(2): 102-9.
- 2) 鈴木勇司, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介: 中間周波数磁場の健康影響. *産業医ジャーナル* 2010; 33(3): 65-8.
- 3) 柳澤裕之. 【広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第 7 版] その数値をどう読むか】生化学的検査 金属 亜鉛. *日臨* 2010; 68 (増刊 1 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査(2)): 309-13.
- 4) 柳澤裕之. コラム 2: 老化促進要因としての亜鉛欠乏. *Global Pharmacists* 2010; 6(4): 11.

- 5) 柳澤裕之. 【実地医家に必要な臨床検査値の正しい読み方】栄養評価 微量元素 生命との関わり. 臨と研 2010; 87(2): 43-6.

III. 学会発表

- 1) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進メカニズム(3). 日本環境変異原学会第39回大会. つくば, 11月.
- 2) 鈴木勇司, 宮越雄一, 小林 浩, 清水英佑, 柳澤裕之. インジウム化合物の変異原性(その2). 第81回日本衛生学会学術総会. 東京(誌上開催), 3月.
- 3) 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(5). 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月.
- 4) 梶原千絵子, 伊藤克人, 縣 俊彦, 須賀万智, 柳澤裕之. 職場のメンタルヘルス. 第127回成医会. 東京, 10月. [第127回成医会総会抄録集 2010: 48]
- 5) 高橋周矢, 神岡 洋, 柳澤裕之, 錫田純一, 宮越雄一, 奥山則子, 荒木 均, 加瀬智明. 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3報). 第127回成医会. 東京, 10月. [第127回成医会総会抄録集 2010: 47]
- 6) 榮 兼作, 縣 俊彦, 上出良一, 柳澤裕之. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ボラプレジンの効果. 第21回日本微量元素学会. 京都, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2010; 21(2): 127]
- 7) 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(5). 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010; 52(臨増): 521]
- 8) 望月 徹, 池田知純, 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 潜水作業における労働災害の実態について. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010; 52(臨増): 406]
- 9) 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2). 第80回日本衛生学会学術総会. 仙台, 5月. [日衛誌 2010; 65(2): 351]
- 10) 鈴木勇司, 池端正輝, 柳澤裕之. 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響. 第80回日本衛生学会学術総会. 仙台, 5月. [日衛誌 2010; 65(2): 349]
- 11) 柳澤裕之. 微量元素, 特に亜鉛と口腔/消化器疾患. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010; 52(臨増): 322]
- 12) 小林 浩, 望月 徹, 池田知純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 潜水作業の安全に関するアンケート調査(3)-潜水作業における救急再圧の実態-. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010; 52(臨増):

475]

- 13) 小林 浩. (ワークシヨップ: HBOにおける資格認定・更新制度と生涯教育) 認定技師の生涯教育. 第45回日本高気圧環境・潜水医学会総会. 岡山, 11月.
- 14) Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region (IDF-WPR) Congress. Busan, Oct.
- 15) 高尾淑子, 井出健彦, 柳澤裕之, 菊池方利, 河津捷二, 松山 裕. 2型糖尿病患者における網膜症発症, 進展への空腹時血糖の変動と年齢の影響: 長期追跡研究. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 16) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y (Jissen Women's Univ.), Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nishikawa H (Shizuoka Pre. Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ryuu S (Tokyo Women's Medical Univ.), Nakayama J (Fukuoka Univ.), Ohtsuka Y (Tsukuba Univ.). A study of dermatological symptoms of neurofibromatosis type 1 patients in Japan. 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology Gotenburug, Oct.
- 17) 宮越雄一, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と酸化ストレス(第2報). 第81回日本衛生学会学術総会. 東京(誌上開催), 3月. [日衛誌 2011; 63(2): 489]
- 18) 宮越雄一, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討(第6報) In vivo ラット・アストロサイト染色体異常試験を用いて. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010; 52(臨増): 522]

IV. 著 書

- 1) 武田光史, 柳澤裕之. 1章: 臨床医のための基礎栄養学 section 7: ミネラル 7-1. ナトリウム. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京: 建帛社, 2010. p.126-9.
- 2) 宮越雄一, 柳澤裕之. 1章: 臨床医のための基礎栄養学 section 7: ミネラル 7-2. カリウム. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京: 建帛社, 2010. p.129-33.
- 3) 柳澤裕之. 1章: 臨床医のための基礎栄養学 section 7: ミネラル 7-5. 亜鉛. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京: 建帛社, 2010. p.139-44.
- 4) 柳澤裕之. B. 臨床医学 24. 寒冷による局所傷害. 彼末一之(早稲田大学)監修. からだと温度の事典. 東京: 朝倉書店, 2010. p.160-1.
- 5) 柳澤裕之. B. 臨床医学 13. 低体温症3-低体温症の病態と治療-. 彼末一之(早稲田大学)監修. からだと温度の事典. 東京: 朝倉書店, 2010. 126-8.