

- 3) 水之江義充. バイオフィーム研究の最新のアプローチ. 第23回尿路感染症研究会. 東京, 10月.
- 4) 奥田賢一, 善藤威史<sup>1)</sup>, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 杉本真也, 弘中一平, 千葉明生, 園元謙二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>九州大), 水之江義充. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌バイオフィームに対するバクテリオシンの殺菌効果. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 5) 弘中一平, 岩瀬忠行, 杉本真也, 奥田賢一, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 細菌によるATP分泌機構の解析. 第86回日本細菌学会総会. 千葉, 3月.
- 6) 水之江義充, 岩瀬忠行. 細菌間干渉・細菌宿主相互作用: 常在菌による黄色ブドウ球菌の排除. 第86回日本細菌学会総会. 千葉, 3月.
- 7) Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y. Bacterial ATP secretion. Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM) 2013. Bremen, Mar.
- 8) 杉本真也, 奥田賢一, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 水之江義充. 細胞外に排出された細胞質分子シャペロンによるバイオフィーム形成制御メカニズム. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 9) 杉本真也, 奥田賢一, 佐藤主税(産総研), 水之江義充. MRSAのバイオフィームマトリクスタンパク質の網羅的解析と時空間的動態. 第95回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 10) 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成メカニズムの解析. 第79回日本細菌学会北海道支部学術総会. 帯広, 8月.

#### IV. 著 書

- 1) 水之江義充訳. Part III. 臨床細菌学 Chapter14. おもな病原体の概要および嫌気性細菌の序論, Chapter15. グラム陽性球菌, Chapter16. グラム陰性球菌. 吉開泰信(九州大), 西山幸廣(名古屋大) 監訳. レビンソン微生物学・免疫学. 原書11版. 東京: 丸善出版, 2012. p.97-119.

### 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: 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, 必須微量元素の生体影響                             |

#### 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* 小核試験による検討

ナノ物質は, 新たな物質・材料としての活用が期待されている一方, ヒトの健康や環境に重大な有害リスクをもたらす可能性がある。本研究では, 単層カーボンナノチューブ(SWCNT)および酸化亜鉛ナノ粒子の安全性を評価する為に, チャイニーズハムスター雌肺繊維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いて *in vitro* 小核試験を行った。その結果, SWCNTでは連続処理法および短時間処理法のいずれの方法においても溶媒対照と比較して小核の誘発は見られなかった。酸化亜鉛では連続処理法の48, 72時間の125 $\mu$ Mにおいて, また, 代謝活性化法では6-18(処理-回復)時間の125 $\mu$ Mと, 6-18, 6-42, 6-66間の140, 156 $\mu$ Mにおいて, 溶媒対照と比較して小核誘発頻度が有意に上昇した。以上のことから, SWCNTは変異原性を持たない可能性があるが, 酸化亜鉛ナノ粒子には変異原性があると考えられる。

##### 2. 亜鉛過剰摂取の血液凝固への影響

現在の日本人は亜鉛の摂取不足が問題となっており, それを補うためのサプリメント等も販売されている。一方で, 亜鉛サプリメントの適正な用量を守らずに摂取することが危惧される。しかし, 亜鉛を過剰に摂取した際の毒性についての研究報告は少ないが, 我々の先行研究でラットに亜鉛過剰食を摂取させた時に, 出血傾向を見出している。そこで本研究では, 血液凝固に焦点を当て亜鉛過剰モデルラットの血液凝固系の検討をした。

##### 3. 環境汚染物質-フッ素における間質性腎症の進展機序とその解明

フッ素による環境汚染が問題となっている。フッ素は体内に摂取されると腎臓から排出されるが、腎機能が低下している場合には排出が低下し毒性が強まる。糸球体腎炎マウスにフッ素を与え、腎臓の病変が悪化することを見出している。しかし、他の腎障害及び腎臓の部位別のフッ素の毒性の検討は行っておらず報告もない。そこで我々は閉塞性腎症モデルに着目した。このモデルは、間質性腎症のメカニズムの解明に良く用いられるモデルである。この尿管閉塞ラットを用いフッ素を与えることで間質性腎症を悪化させるのか検討し、腎臓に対するフッ素の毒性を検討した。

#### 4. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水作業や圧気土木工事等の高気圧作業では、大気圧復帰時の減圧ストレスが過大になると減圧症を生ずる危険がある。減圧リスクは超音波体内気泡検知法にて評価されているが、検知方法や精度に問題がある。そこで、唾液中のヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を用いて評価を実施したところ、体内気泡検知結果と有意な相関が認められた。今後、様々な圧曝露作業のデータを収集し、HHV-6による減圧ストレス評価方法を確立していく予定である。

## 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. 医薬品情報に関するアンケート調査

厚生労働科学研究「患者及び医療関係者との医薬品等安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究」として、人間ドック受診者にアンケート調査を行い、医薬品情報の受け手のヘルスリテラシーを分析して報告した。

### 3. メノポーズ週間に関するアンケート調査

日本女性医学学会のメノポーズ週間の企画として、更年期女性に WEB アンケート調査を行い、更年期

症状に対する対処方法とその効果、更年期症状と社会経済的要因と QOL の関係を分析して報告した。

### 4. 労働者の冠危険因子の経年的変化

公益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、労働者の冠危険因子の経年的変化を分析して報告した。

### 5. 自殺死亡のエコロジカル研究

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所（自殺対策総合センター）との共同研究で、自殺死亡率と社会生活指標の関係を都道府県単位と二次医療圏単位で分析して報告した。

### 6. 都道府県における自殺死亡率の推移と地域要因の分析

日本の自殺者数は 1998 年から急増し、13 年連続で年間 3 万人を超えた。以前より自殺死亡率には地域差を認めることが指摘されている。今回、1990、1995、2000、2005 年の自殺の都道府県別年齢調整死亡率について、地域要因との関係を男女別に解析した。自殺と関連する地域要因として、男性で課税対象所得と日照時間、女性では第 1 次産業就業者比率と日照時間が示され、自殺者数が急増した 1998 年前後で有意となる指標は変わらなかった。

### 7. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンクの褥瘡における効果

内因性ジペプチドの L-カルノシンとその亜鉛錯体ボラプレジンクの慢性期褥瘡における効果を検証した。4 週間の治療期間において、両者はほぼ同等に褥瘡の治癒を促進することが示唆された。

### 8. 2 型糖尿病患者における HbA1c の変動と死亡リスク

2 型糖尿病患者を対象とし、HbA1c の変動と死亡リスクの関係を解析して報告した。HbA1c の変動は平均 HbA1c 値と独立した総死亡のリスク因子であった。さらに、年齢との関連性についても解析した。

### 9. 職場のメンタルヘルス

近年、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、インジウム化合物、生活習慣病としての高血圧や糖尿病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、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) Suka M, Miwa Y, Ono Y, Yanagisawa H. Impact of weight gain on cardiovascular risk factors in Japanese male workers. *J Occup Environ Med* 2012; 54(10): 1288-92.
- 2) Kasai M, Miyazaki T, Takenaka T, Yanagisawa H, Suzuki H. Excessive zinc intake increases systemic blood pressure and reduces renal blood flow via kidney angiotensin II in rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 150(1-3): 285-90.
- 3) Miyakoshi Y, Kajihara T, Shimizu H, Yanagisawa H. Tempol suppresses micronuclei formation in astrocytes of newborn rats exposed to 50-Hz, 10-mT electromagnetic fields under bleomycin administration. *Mutat Res* 2012; 747(1): 138-41.
- 4) Kido T, Tsunoda M, Sugaya C, Yanagisawa H, Aizawa Y. The determination of urine protein and creatinine concentrations in the urine of HIGA maice and BALB/c mice after subacute administration of fluoride via their drinking water. *Trace Nutrients Research* 2012; 29: 41-6.
- 5) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S,

Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. 日本人 MPO-ANCA 関連血管炎患者に対する重症度別治療 JMAAV 研究 (Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study). *Modern Rheumatol* 2012; 22(3): 394-404.

- 6) Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, Ito S, Yumura W, Ozaki S. シクロホスファミド+プレドニゾロンで治療された MPO-ANCA 関連血管炎患者における健康関連 QOL の改善 JMAAV 試験の 18 ヶ月間フォローアップデータの分析 (Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study). *Modern Rheumatol* 2012; 22(6): 877-84.
- 7) 吉岡早戸, 加藤 宏, 井上潤一, 小井土雄一, 柳澤裕之, 須賀万智, 宮越雄一, 清水英佑. 来院時に症状が改善していた一酸化炭素中毒の 1 例. *産業医ジャーナル* 2012; 35(3): 24-8.
- 8) 須賀万智, 五十嵐豪, 石塚文平. 更年期症状への対処方法に関するアンケート調査—ホルモン補充療法の使用者と非使用者の比較. *日女性医学会誌* 2012; 20(2): 298-303.
- 9) 須賀万智, 三輪祐一, 小野良樹, 柳澤裕之. 定期健康診断における心血管危険因子の有所見率の 10 年間の推移. *産業衛誌* 2013; 55(1): 1-10.
- 10) 須賀万智, 小田嶋剛, 折井孝男, 土居由有子, 中山健夫, 山本美智子, 杉森裕樹. 医薬品情報に関するアンケート調査—インターネット上の医薬品情報の利用者のヘルスリテラシーについて. *日医新報* 2013; 4639: 86-92.

### II. 総 説

- 1) 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介—生活習慣改善の環境的介入に関するエビデンス. *産業医ジャーナル* 2012; 35(3): 100-3.

### III. 学会発表

- 1) 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 HbA1c の変動と死亡リスク. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 2) 柳澤裕之. 生活習慣病と微量元素. 第 23 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.
- 3) 榮 兼作, 縣 俊彦, 宮越雄一, 上出良一, 柳澤裕之. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジック

の褥瘡における効果. 第23回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月.

- 4) 柳澤裕之. 職場の有害環境因子に関するリスクマネジメント-各社の対応とその有効性-総論. 日本産業衛生学会関東地方会第258回例会. 千葉, 9月.
- 5) 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 47都道府県における自殺死亡率の年次推移(平成2-17年)とその関連要因. 第71回日本公衆衛生学会総会. 山口, 10月.
- 6) 西川浩昭, 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症1型の患者の疫学的特性の推移 2004年と2010年の相違. 第77回日本民族衛生学会総会. 東京, 11月.
- 7) 縣 俊彦, 西川浩昭, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症1型の患者の臨床的特徴の推移 2004年と2010年の相違. 第77回日本民族衛生学会総会. 東京, 11月.
- 8) 榮 兼作, 柳澤裕之. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンの褥瘡における効果. 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会. 金沢, 2月.
- 9) Kajihara C, Itoh K, Agata T, Suka M, Yanagisawa H. Character tendencies, qualitative and quantitative workload at work. 6th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Disease. Tokyo, Mar.
- 10) 関 良子, 柳澤裕之. 酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性の検討. 第83回日本衛生学会学術総会. 金沢, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝, テコム編集委員会編. みるみる公衆衛生 2013. 東京: 医学評論社, 2012.

## 法 医 学 講 座

教 授 : 岩橋 公晴	法医病理学
講 師 : 福井 謙二	DNA 分析
講 師 : 前橋 恭子	法中毒学
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. 中枢神経系におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現に関する分析

細胞内物質の分解系として機能するユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系が生体に与える影響については様々な医学分野で研究が進められている。そこで本講座剖検例のうち外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現について免疫組織化学的に検討した。その結果、外傷性頭蓋内損傷においてユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系共に受傷後早期から発現し、傷害部位での不要な蛋白の分解過程において役割を果たす細胞が異なることや経時的に変化し得ることが示唆された。又、外傷性頭蓋内損傷によって生じるアストロサイトの clasmatodendrosis とこれら分解系との関連も認められた。

#### 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。

3. 口腔粘膜細胞からのDNA抽出法の検討

生体からの簡便なDNA抽出法を検討した。含嗽後の吐出液から口腔粘膜細胞を採取し材料とした。市販のDNA抽出キットを応用して、口腔粘膜細胞