

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，産業疲労とその機序
准教授：須賀 万智	疫学，予防医学
講師：与五沢真吾	癌予防医学，細胞生物学，分子生物学

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* 染色体異常試験および小核試験に関する検討
ナノ物質の安全性を評価する為に，カーボンナノチューブ，酸化亜鉛（ZnO₂）ナノ粒子に引き続き，酸化亜鉛セリウム（CeO₂）ナノ粒子について，チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞（CHL/IU細胞）を用いて *in vitro* 小核試験を行った。その結果，連続処理法および短時間処理法のいずれにおいても溶媒対照と比較して小核の誘発は認められなかった。現在，酸化アルミニウム（Al₂O₃）ナノ粒子について，分散方法などの実験条件を含めて検討中である。
2. 亜鉛欠乏及び亜鉛過剰モデルにおける脾臓マクロファージの炎症系サイトカイン／ケモカインの発現
日本人の亜鉛摂取不足が問題となっている。現在，亜鉛の摂取不足に対してサプリメント等による補充が行われている。一方で，亜鉛の適正な用量を守らずに過剰にサプリメントを摂取することが危惧されている。しかし，亜鉛過剰に関する研究報告は少なく，亜鉛欠乏から過剰までを網羅的に研究した報告はさらに少ない。そこで本研究では，亜鉛欠乏から亜鉛過剰摂取モデル動物を作製し，亜鉛モデルの脾臓マクロファージにおける炎症関連遺伝子（IL-1 β ，TNF- α ，MCP-1，MIP-1 α ）の発現を検討した。
3. フッ素による間質性腎症の進展機序とその解明
フッ素はう触予防効果が期待される一方，フッ素を高濃度に含んだ地下水の飲水による過剰摂取が問題となっている。体内に摂取されると主に腎臓（70%）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ることで，腎臓の病変が悪化し糸球体硬化症へ進展することがわかっている。しかし，他

の腎障害や腎臓の部位別のフッ素毒性については検討されていない。そこで，我々が着目した腎障害モデル動物は，閉塞性腎症モデルである。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。この閉塞性腎症モデルラットを用い，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. ヒ素による継世代影響

近年，東南アジアをはじめ世界各地で，無機ヒ素（ヒ素）を含んだ地下水の飲水を原因とする健康被害が報告されている。そこで本研究では，妊娠中のC3Hマウス（自然肝癌発症マウス）にヒ素を飲水投与すると，産まれた仔及びその孫が対照群と比較して高率に肝癌を発症する実験モデルを用いて，遺伝子発現への継世代影響を検討した。その結果，細胞内コレステロールの排出に関与する Abca1 遺伝子の発現低下が肺と腎臓で認められた。

5. 食品成分による癌細胞の増殖抑制効果についての研究

発癌は食生活と深い関わりがあると考えられている。そこで，食品成分や微量元素等による癌細胞の増殖抑制効果及びその作用機序を解析している。ヒト大腸癌由来 HT-29 細胞を用い，大豆イソフラボンの腸内代謝産物エコールと，キャベツや白菜などに含まれるフィトアレキシンの一種ブラシニンを併用することにより，細胞増殖抑制効果が増強することを見出した。フローサイトメトリーによる解析で細胞周期停止がおり，その後アポトーシスも誘導すると考えられた。現在分子メカニズムの解析を行っている。

6. 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。

7. 磁界の健康影響の評価

これまでの結果から，静磁界 2 T 以上への長期間曝露による，染色体組み換えや同様の機構により生じると考えられるわずかな突然変異の増加が認められる以外は，国際ガイドラインの公衆曝露許容レベルの 100 倍以上であっても変異原性は認められな

かった。また、IHクッキングヒーターなどから生じる周波数帯の磁界曝露によるmES細胞の心筋分化への影響は認められなかった。今後、磁界の刺激作用の周波数依存性を明らかにしたい。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. ヘルスリテラシーと健康情報の入手，健康関連行動，健康状態の関係

関東北陸6都県で人間ドック受診者にアンケート調査を実施した。調査結果から、ヘルスリテラシー(14-item Health Literacy Scale; HLS-14)と健康情報の入手，健康関連行動，健康状態の関係を分析して報告した。

2. 健診結果票の理解度の評価

インターネット上で登録モニターにアンケート調査を実施した。調査結果から、健診結果票の理解度を評価し、ヘルスリテラシー(14-item Health Literacy Scale; HLS-14)との関係を分析して報告した。

3. 亜鉛L-カルノシン錯体(ポラプレジンク)による褥瘡の経口治療

慢性期褥瘡に対するポラプレジンク経口治療の効果と安全性を検証した。ポラプレジンクによる最長8週間の治療は、有効かつ良好な忍容性を示した。

4. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症発症リスクと血圧-時間との関係

2型糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究にて、糖尿病腎症および網膜症発症に対する収縮期血圧と時間との関係を解析して報告した。両者とも直近の収縮期血圧がより大きく影響した。長期の効果は腎症で明らかであった。腎症予防には持続的な降圧が必要であるが、網膜症予防には過去5年間の血圧コントロールが重要である。

5. 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た長期間の後ろ向きコホート研究にて、HbA1cの変動と総死亡，癌死亡，非癌死亡(心血管疾患含む)との関係を解析した。HbA1cの変動は平均HbA1cと独立した総死亡，特に非癌死亡の予測因子であった。一方，癌死亡に対しては、HbA1cの変動ではなく、平均値が予測因子となり得た。

「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)，医療情

報・EBMⅢ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と亜鉛過剰症，ナノ物質の変異原性，ヒ素による継世代影響，食品成分による癌細胞の増殖抑制効果，高気圧作業における減圧ストレス，磁界の健康影響，環境汚染物質-フッ素の腎毒性に関する研究などが行われた。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，更年期障害の有病率調査，ヘルスリテラシー，糖尿病患者の疫学的研究，褥瘡，過食症，多飲水，異食症に対する亜鉛補充療法の効果，インフルエンザ感染症に対するフェイスマスクの効果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) Yanagisawa H, Miyazaki T¹⁾, Nodera M¹⁾, Miyajima Y¹⁾ (¹Saitama Medical Univ), Suzuki T, Kido T, Suka M. Zn-excess intake causes the deterioration of renal function accompanied by an elevation in systemic blood pressure primarily through superoxide radical-induced oxidative stress. *Int J Toxicol* 2014; 33(4): 288-96.
- 2) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(4): 494-9.
- 3) Sakae K, Yanagisawa H. Oral treatment of pressure ulcers with polaprezinc (zinc L-carnosine complex): eight-week open-label trial. *Biol Trace Elem Res* 2014; 158(3): 280-8.
- 4) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Time-to-effect relationships between systolic blood pressure and the risk of nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(5): 674-8.
- 5) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Kasai T²⁾, Sasaki T²⁾, Ume-

- da Y²⁾, Senoh H²⁾, Yanagisawa H, Asakura M²⁾, Aizawa Y¹⁾ (¹Kitasato Univ), Fukushima S²⁾ (²Japan Industrial Safety & Health Association). The increases in relative mRNA exoressions of inflammatory cytokines and chemokines in splenic macrophages from rats exposed to multi-walled carbon nanotubes by whole-body inhalation for 13 weeks. *Inhal Toxicol* 2014; 26(12) : 750-8.
- 6) Sakae K, Yanagisawa H. Therapeutic effects of pol-aprezinc (zincL-carnosine complex) on pressure ulcers: a comparison with L-carnosine alone. *Biomed Res Trace Elements* 2014; 25(3) : 106-18.
- 7) Takahashi S (National Hosp Organization Disaster Medical Center), Suka M, Yanagisawa H. Antiviral face masks for the prevention of influenza infection: a meta-analysis. *General Med* 2014; 15(2) : 126-35.
- 8) Sun Q¹⁾, Yogosawa S, Iizumi Y¹⁾, Sakai T¹⁾, Sowa Y¹⁾ (¹Kyoto Prefectural Univ of Medicine). The alkaloid emetine sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin through downregulation of bcl-xL. *Int J Oncol* 2015; 46(1) : 389-94.
- 9) Takumi S, Okamura K¹⁾, Yanagisawa H, Sano T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Nohara K¹⁾ (¹National Institute for Environmental Studies). The effect of a methyl deficient diet on the global DNA methylation and the DNA methylation reguratory pathways. *J Appl Toxicol* 2015 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 10) Han S¹⁾, Mizoi M¹⁾, Nakatani E¹⁾, Adachi S¹⁾ (¹Sagami Women's Univ), Miyakoshi Y, Yanagisawa H. Improvement of serum zinc levels in young Japanese women by provision of food information. *Biol Trace Elem Res* 2015; 164(2) : 169-77. Epub 2014 Dec 25.
- 11) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center), Okamoto M¹⁾, Sumitani M¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Nakayama T (Kyoto Univ), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. *Environ Health Prev Med* 2014; 19(4) : 295-306.
- 12) 内匠正太, 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 酸化亜鉛ナノ粒子に関する最近の知見. *産業医ジャーナル* 2014; 37(3) : 73-7.
- 13) 宮嶋由香¹⁾, 野寺 誠¹⁾ (¹埼玉医科大), 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 働く女性の健康-新人看護師を対象としたストレス研究-. *産業医ジャーナル* 2015; 38(2) : 100-3.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (¹Kitasato Univ), Yanagisawa H. The possible role of fluoride on aggravation of tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction through TGF- β 1. 53rd Annual Meeting and ToxExpo. Phoenix, 2014 Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 540]
- 2) Yanagisawa H, Kido T. Zn-excess intake increases systemic blood pressure and deteriorates renal function through superoxide radical-induced oxidative stress. 53rd Annual Meeting and ToxExpo. Phoenix, 2014 Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 540]
- 3) 木戸尊將, 角田正史, 笠井辰也, 佐々木敏明, 梅田ゆみ, 妹尾秀樹, 柳澤裕之, 朝倉眞澄, 相澤好治, 福島照治. 多層カーボンナノチューブ13週間全身吸入曝露におけるラットの転写因子 Foxp3 に関する検討. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 448]
- 4) 宮崎 孝, 大野洋一, 野寺 誠, 木戸尊將, 柳澤裕之, 竹中恒夫, 佐藤真紀子, 高橋幸子, 芝崎智美, 鈴木洋通. 亜鉛欠乏ラットにおける活動性の低下と海馬でのセロトニン合成酵素の遺伝子発現. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 555]
- 5) 内匠正太, 岡村和幸¹⁾, 鈴木武博¹⁾, 羽野 寛, 野原恵子¹⁾ (¹国立環境研究所), 柳澤裕之. 胎児期ヒ素曝露が標的臓器に及ぼす影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山, 5月. [日衛誌 2014; 69(Suppl.) : S237]
- 6) 関 良子, 内匠正太, 柳澤裕之. 酸化亜鉛ナノ粒子の小核誘発頻度と染色体異常に関する研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山, 5月. [日衛誌 2014; 69(Suppl.) : S245]
- 7) 須賀万智, 三輪祐一, 吉原一秀, 柳澤裕之. 健康づくりに支援的な職場環境に関する調査研究 評価ツールの作成と試行. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 349]
- 8) 内匠正太, 岡村和幸¹⁾, 鈴木武博¹⁾, 羽野 寛, 野原恵子¹⁾ (¹国立環境研究所), 柳澤裕之. C3Hマウス胎児期ヒ素曝露が次世代に及ぼす影響. 第25回日本微量元素学会学術集会. 岡山, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2014; 25(2) : 67]
- 9) 柳澤裕之, 榮 兼作. 微量元素と疾病亜鉛製剤による褥瘡治療 亜鉛錯体ポラプレジンの効果. 第25回日本微量元素学会学術集会. 岡山, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2014; 25(2) : 54]
- 10) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-

- Koshinetsu Block Blood Center), Sugimori H (Daito Bunka Univ), Nakayama T (Kyoto Univ). Health literacy, health numeracy, and understanding health information in Japanese adults. 20th IEA (International Epidemiological Association) World Congress of Epidemiology (WCE2014). Anchorage, Aug.
- 11) Suka M, Yamauchi T¹⁾, Tchimori H¹⁾, Takeshima T¹⁾ (¹National Center of Neurology and Psychiatry). Contextual effects on male suicide mortality in Japan: changes over the past 20 years. 20th IEA (International Epidemiological Association) World Congress of Epidemiology (WCE2014). Anchorage, Aug.
- 12) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes and both visit-to-visit variability and time-to-effect in blood pressure. 50th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Vienna, Sept.
- 13) Suka M, Nakanishi M, Iwai A, Kubota T, Najima K. Enhancement of local suicide prevention measures in Japan: a national fund project. WPA (World Psychiatric Association) Section on Epidemiology and Public Health Meeting. Nara, Oct.
- 14) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Sugimori H. Health literacy, accessible information sources, and health behavior, among Japanese health examinees. International Conference of Health Evaluation and Promotion. Taipei, Oct.
- 15) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Nakayama T, Sugimori H. Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. International Conference of Health Evaluation and Promotion. Taipei, Oct.
- 16) 望月 徹 (埼玉医科大), 宮崎 隆, 池田知純, 柳澤裕之, 小林伸行, 近藤一博, 鈴木洋通. 減圧ストレスと疲労の関係. 第49回日本高気圧環境・潜水医学学会学術総会. 鹿児島, 11月.
- 17) Suka M, Yamauchi T, Sugimori H. Factors affecting informal and formal help-seeking for mental illness among Japanese adults. 第25回日本疫学会学術総会. 名古屋, 1月.
- 18) 与五沢真吾, 酒井敏行 (京都府立医科大), 柳澤裕之. エコールとブラシニンの併用によるヒト大腸癌由来 HT-29 細胞の増殖抑制効果の増強. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山, 3月. [日衛誌 2015; 70(Suppl.): S177]
- 19) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (¹Kitasato Univ), Hano H, Yanagisawa H. Potential mechanisms involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis caused by fluoride exposure rats with unilateral ureteral obstruction. 54th Annual Meeting and ToxExpo. San Diego, Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 489-90]
- 20) Takumi S, Okamura K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Hano H, No-hara K¹⁾ (¹National Institute for Environmental Studies), Yanagisawa H. Gestational arsenic exposure affects gene expression in the kidney and lung in F1 and F2 mice. 54th Annual Meeting and ToxExpo. San Diego, Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 422]

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子 (東北大), 福本正勝 (社会福祉法人長岡福祉協会) 編集協力, テコム編集委員会編. 看護国試シリーズ: みるみるナーシング 公衆衛生 2015. 東京: 医学評論社, 2014.
- 2) 柳澤裕之. 産業保健 産業保健総論. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる. 東京: メディックメディア, 2014. p.338-9.

V. その他

- 1) 柳澤裕之. 病気にならない仕事 & 生活習慣. 日経ビジネスアソシエ 2014; 10月号: 86-9.