

## 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：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
講師：吉岡 亘	毒性学，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

ナノ物質の安全性を評価する為に，酸化亜鉛（ZnO<sub>2</sub>）ナノ粒子に引き続き，酸化アルミニウム（Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）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，短時間処理法の代謝活性化系において溶媒対照と比較して小核の誘発が有意に認められた。

##### 2. 亜鉛欠乏状態における抗炎症M2マクロファージ減少の原因とIL-4とIL-13の関与

日本人の食生活の変化・偏りに伴う必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。亜鉛欠乏ラットでは抗炎症性のM2マクロファージ数が減少すること，脾臓リンパ球から産生されるIL-4，IL-13 mRNA発現が有意に低値を示すことが見出された。M2マクロファージはIL-4，IL-13によって分化誘導されることが知られている。IL-4陽性細胞数も有意に減少していたことから，亜鉛欠乏によるM2マクロファージ数減少の原因は，IL-4，IL-13減少による分化抑制ではないかと考えられた。

##### 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

フッ素は普遍的な元素であり，う触予防効果が期待される一方，地下水の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（80%）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増強する。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発展することがわかっている。しかし，他の腎障害及び腎臓の部位別のフッ素毒性の検討はされていない。そこで我々は，腎障害モデル動物として，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，フッ素曝露により，間質性腎症が悪化するのかどうか検討し，腎臓に対するフッ素毒性を評価した。

##### 4. ダイオキシン曝露がマウスに引き起こす水腎症の発症時期特異性の解明

ダイオキシン曝露による腎奇形とされる水腎症は，齧歯類において生後数日までの曝露により生じ，以降の曝露では生じない原因は不明であった。水腎症の原因である受容体AhRの活性化とPGE<sub>2</sub>合成系亢進についてマウス成体を用いて検討したところ，AhR活性化は生じるがPGE<sub>2</sub>合成系亢進は生じなかった。この結果から，ダイオキシン曝露が発達時期特異的に毒性現象を示す一因がPGE<sub>2</sub>合成系の異常亢進であることを明らかにした。

##### 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おり，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，PI3K-Akt経路を阻害するキャベツや白菜に含まれるフィトアレキシンの一種ブラシニンを用いることにより，p21の発現上昇を伴う細胞周期停止と，ミトコンドリアの膜電位低下を伴うカスパーゼ依存的なアポトーシスの誘導により細胞増殖抑制効果が増強することを見出した。

##### 6. ヒ素がコレステロール代謝に及ぼす影響

近年，無機ヒ素（ヒ素）による地下水汚染地域において，アテローム性動脈硬化症などのリスクが増大することが報告されている。そこで本研究では，HDL産生の主要な臓器である肝臓におけるコレステロール代謝へのヒ素の影響を，マウス肝がん由来細胞株であるHepalclc7細胞を用い検討した。その結果，細胞内コレステロールの排出に関与するAbcalの発現抑制と共に，コレステロールの細胞内蓄積が認められた。

##### 7. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水や圧気潜函作業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発症する場合がある。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，様々な圧暴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. 一般女性の更年期リテラシーの評価

日本女性医学学会の2014年メノポーズ週間活動の一環として、インターネット上で30～59歳女性にアンケート調査を実施した。調査結果から、更年期障害を認識できた者は85%、対処法として婦人科受診を選択する者は60%に留まることを報告した。

### 2. メンタル不調に対する援助要請意図に関わる要因

インターネット上で20～59歳男女にアンケート調査を実施した。調査結果から、メンタル不調を生じた時に身近な者に相談する者は76%、専門家に相談する者は65%であり、近隣のつながりが援助要請意図に関係することを報告した。

### 3. 2型糖尿病患者の心血管リスク：血圧の受診間変動と経時的効果の解析

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、心血管疾患発症に対する収縮期血圧の受診間変動と経時的効果を解析して報告した。受診間血圧変動は平均血圧と独立した心血管疾患発症の予測因子であった。時間との関係では、過去3～5年間の収縮期血圧が有意な心血管疾患発症リスクとなった。

### 4. 2型糖尿病患者におけるHbA1cおよび血圧の受診間変動の複合効果

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、HbA1cおよび収縮期血圧の受診間変動と心血管疾患の関係の解析を報告した。HbA1cおよび収縮期血圧の受診間変動は、それらの平均値と独立して相加的に作用し、心血管疾患発症リスクとなった。さらに、HbA1cの受診間変動と平均収縮期血圧は心血管疾患発症に対し相乗的に作用した。

### 5. 異食症および多飲水に対するポラプレジンクの効果

異食症に対するポラプレジンクの効果を検証した。また、異食症にはしばしば多飲水を併発することから多飲水に対する効果を合わせて評価した。また、ポラプレジンク治療前後での血清BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 濃度の変化を調べた。現在臨床試験を継続中である。

### 6. 過食症に対するポラプレジンクの効果

神経性過食症または過食性障害に対するポラプレジンクの効果を検証した。主要評価項目として過食エピソードの頻度、副次評価項目としてEDE-Q

(Eating Disorder Examination Questionnaire), QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-report), 体重, 血液生化学, 血漿BDNF濃度を設定した。現在臨床試験を継続中である。

## 「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, 臨床医学Ⅱ(食品衛生学, 産業保健学)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、酸化亜鉛や酸化アルミニウムなどのナノ物質の変異原性、必須微量元素である亜鉛欠乏が引き起こす炎症惹起機構、フッ素による間質性腎症の進展機構、ダイオキシン曝露による水腎症の発症機構、食品成分による癌細胞の増殖抑制効果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、更年期リテラシー評価、糖尿病患者の疫学的研究、異食症や過食症に対する亜鉛製剤の効果に関する研究など幅広い研究が行われた。これらは学会発表や論文として公表され、一部は現在も臨床試験が継続されている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakae K, Yanagisawa H. Continuous follow-up with polaprezinc (zinc-L-carnosine complex) after oral treatment with L-carnosine for pressure ulcers. Biomed Res Trace Elements 2015; 26(4): 174-80.
- 2) Yanagisawa H, Kido T, Yogosawa S, Satoh O, Sakae K, Suka M. Inadequate intake of zinc exacerbates blood pressure and renal function via superoxide radical-induced oxidative stress. Biomed Res Trace Elements 2015; 26(3): 117-23.
- 3) Yanagisawa H. Role of Zn in blood pressure and renal function. 亜鉛栄養治療 2015; 6(1): 12-7.
- 4) 須賀万智. 定期健康診断の実施成績. 東京都予防医協会年報 2016; 45: 66-74.
- 5) Suka M, Yamauchi T (Nat'l Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Relationship

between individual characteristics, neighborhood contexts, and help-seeking intentions for mental illness. *BMJ Open* 2015; 5(8): e008261.

- 6) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M<sup>1)</sup>, Kawazu S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asahi Life Foundation). The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1): e000129.
- 7) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M<sup>1)</sup>, Kawazu S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asahi Life Foundation). Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect in blood pressure. *J Diabetes Complications* 2015; 29(5): 699-706.
- 8) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(8): 624-37.
- 9) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Ctr), Okamoto M<sup>1)</sup>, Sumitani M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Tokyo), Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Nakayama T, Sugimori H (Daito Bunka Univ). Relationship between health literacy, health information access, health behavior, and health status in Japanese people. *Patient Educ Couns* 2015; 98(5): 660-8.
- 10) Yamamoto M<sup>1)</sup>, Kubota K (Univ Tokyo), Okazaki M<sup>2)</sup>, Dobashi A<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Hashiguchi M<sup>3)</sup>, Doi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Showa Univ), Suka M, Mochizuki M<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Keio Univ). Patients views and experiences in online reporting adverse drug reactions: findings of a national pilot study in Japan. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 173-84.
- 11) Maeda E<sup>1)</sup>, Sugimori H (Daito Bunka Univ), Nakamura F<sup>1)</sup>, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Green J<sup>1)</sup>, Suka M, Okamoto M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Tokyo), Boivin J (Cardiff Univ), Saito H (National Ctr Child Health Development). A cross sectional study on fertility knowledge in Japan, measured with the Japanese version of Cardiff Fertility Knowledge Scale (CFKS-J). *Reproductive Health* 2015; 12: 10
- 12) Benner S<sup>1)</sup>, Kakeyama M<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup>Nagasaki Univ), Endo T<sup>1)</sup>, Yoshioka W<sup>1)3)</sup> (<sup>3</sup>Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Tohyama C<sup>1)4)</sup> (<sup>1</sup>Univ Tokyo, <sup>4</sup>Univ Tsu-

kuba). Application of NeuroTrace staining in the fresh frozen brain samples to laser microdissection combined with quantitative RT-PCR analysis. *BMC Res Notes* 2015; 8: 252

- 13) Miyajima E<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup>Sagamino Hosp), Tsunoda M<sup>1)</sup>, Sugiura Y<sup>1)</sup>, Hoshi K<sup>1)</sup>, Kido T, Sakamoto Y<sup>1)</sup>, Sakabe K<sup>1)3)</sup> (<sup>3</sup>Tokai Univ) and Aizawa Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato Univ). The diagnosis of sick house syndrome: the contribution of diagnostic criteria and determination of chemicals in an indoor environment. *Tokai J Exp Clin Med* 2015; (40): 69-75

## II. 総 説

- 1) 与五沢真吾, 柳澤裕之. 文献紹介 交代勤務制(シフトワーク)によるがんリスク上昇. *産業医ジャーナル* 2016; 39(2): 85-8.

## III. 学会発表

- 1) 角田正史<sup>1)</sup>, 長谷川卓弥, 菅谷ちえ美<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>北里大), 杉浦由美子, 堀口兵剛, 木戸尊将, 柳澤裕之, 遠藤整<sup>2)</sup>, 渡辺 哲<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>東海大). (一般口演 5: 毒性・モニタリング 1) 塩化トリブチルスズに胎児期～発達期に曝露されたメスの Tokai High Avider ラットにおける記憶学習能力の抑制: シドマン電撃回避試験による検討. 第 26 回日本微量元素学会学術集会. 札幌, 7 月.
- 2) 榮 兼作, 木戸尊将, 須賀万智, 柳澤裕之. (シンポジウム 4: 微量元素が関与する病態と治療) 異食症および多飲水に対する亜鉛カルノシン錯体ポラブレレンの効果. 第 26 回日本微量元素学会学術集会. 札幌, 7 月.
- 3) 吉岡早戸, 諸原基貴, 前橋恭子, 小原佐衣子, 霧生信明, 岩橋公晴, 柳澤裕之, 加藤 宏. (一般演題 6: 医薬品 (1)) メジコン錠を大量服用し意識障害を来した 1 例. 第 37 回日本中毒学会総会・学術集会. 和歌山, 7 月.
- 4) 須賀万智, 加藤京子, 三輪祐一, 吉原一秀, 柳澤裕之. データに基づいた各事業所に最適な健康づくり対策の立案～職場環境の評価ツールの活用. 第 88 回日本産業衛生学会. 大阪, 5 月.
- 5) 内匠正太 (鹿児島女子短期大), 木戸尊将, 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏及び過剰食が長寿遺伝子 Sirt1 の発現に及ぼす影響. 第 88 回日本産業衛生学会. 大阪, 5 月.
- 6) 木戸尊将, 内匠正太 (鹿児島女子短期大), 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と亜鉛過剰摂取における精巣マクロファージの炎症反応の検討. 第 88 回日本産業衛生学会. 大阪, 5 月.
- 7) 西山寿子, 小林伸行, 近藤一博, 須賀万智, 柳澤裕

- 之。企業健診における唾液中ヘルペスウイルスを用いた客観的疲労評価の検討。第88回日本産業衛生学会。大阪，5月。
- 8) 高尾淑子<sup>1)</sup>，松山 裕（東京大），木村久美子<sup>1)</sup>，須賀万智，柳澤裕之，菊池方利<sup>1)</sup>，河津捷二<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>朝日生命成人病研究所）。（口演：2型糖尿病5）2型糖尿病患者におけるHbA1cの変動と死亡リスク。第58回日本糖尿病学会年次学術集会。下関，5月。
- 9) Kido T, Tsunoda M<sup>1)</sup>, Sugaya C<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>Kitasato Univ），Hano H, Yanagisawa H. (Poster) M2 macrophages may be involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction caused by fluoride exposure. 55th Annual Meeting and ToxExpo, New Orleans, Mar.
- 10) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K<sup>1)</sup>, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>Asahi Life Foundation）. The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 75th Anniversary Scientific Sessions. Boston, June.
- 11) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K<sup>1)</sup>, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M<sup>1)</sup>, Kawazu S<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>Asahi Life Foundation）. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. 2nd Japan-Korea Diabetes Forum in conjunction with the 58th Japan Diabetes Society Annual Scientific Meeting. Shimonoseki, May.
- 12) 穴原静絵（東京都予防医学協会），加藤京子，石林陽子，佐藤義久，三輪祐一，小野良樹，須賀万智。健診当日の全員保健相談の取り組み。第88回日本産業衛生学会 大阪，5月。
- 13) Suka M, Yamauchi T (Nat'l Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Structural equation modeling on help-seeking for mental illness among Japanese adults. 28th World Congress of the International Association for Suicide Prevention. Montreal, June.
- 14) 木戸尊将，内匠正太，関 良子，与五沢真吾，須賀万智，柳澤裕之。（一般演題）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ケモカイン／サイトカインの発現。第22回日本免疫毒性学会学術年会。京都，9月。
- 15) 柳澤裕之。生活習慣病促進要因としての亜鉛欠乏症。第38回日本産業衛生学会関東産業衛生技術部会研修会。新座，10月。
- 16) 与五沢真吾。食品成分によるがん予防の可能性。第38回日本産業衛生学会関東産業衛生技術部会研修会。新座，10月。
- 17) 柳澤裕之。（教育講演8）異食症に対する亜鉛カルノシン錯体ポラブレジング（プロマック）の効果。第37回日本臨床栄養学会総会／第33回日本臨床栄養協会総会第13回大連合大会。東京，10月。
- 18) 飯田健介，木戸尊将，小林伸之，菅谷ちえ美<sup>1)</sup>，角田正史<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>北里大），近藤一博，柳澤裕之。オープンフィールド試験による亜鉛欠乏ラットの活動性評価。第132回成医会総会。東京，10月。
- 19) 須賀万智，五十嵐豪，谷内麻子，石塚文平。（一般演題口演3：基礎研究・疫学）一般女性の更年期リテラシーと更年期ケアの課題～メノポーズ週間アンケート調査より。第30回日本女性医学学会学術集会。名古屋，11月。
- 20) 須賀万智，山内貴史，杉森裕樹（大東文化大），柳澤裕之。（一般演題 示説）自殺予防に必要な援助要請を促進する要因に関する検討～近隣のつながりに注目して。第74回日本公衆衛生学会総会。長崎，11月。

#### 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 健康支援と社会保障制度 2016。東京：医学評論社，2015。
- 2) 柳澤裕之訳。33部：環境健康被害。衛藤義勝監修。ネルソン小児科学。原著第19版。東京：エルゼビア・ジャパン，2015。p.2832-52。
- 3) 柳澤裕之。産業保健。医療情報科学研究所編。公衆衛生がみえる 2016-2017。東京：メディックメディア，2016。p.340-97。
- 4) 須賀万智。第3章：産業医学における疫学の実践。日本産業衛生学会関東産業医部会編。産業医ガイド：基本管理業務からメンタルヘルスまで。第2版。東京：日本医事新報社，2016。p.249-63。