

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. ナノ物質のチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞（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（ZnO₂）ナノ粒子に引き続き、酸化アルミニウム（Al₂O₃）ナノ粒子および酸化セリウム（CeO₂）ナノ粒子について、CHL/IU 細胞を用いて *in vitro* 染色体異常試験および小核試験を行った。その結果、両物質共に顕著な変異原性は認められなかったが、今後も様々な分野でこれらナノ粒子を含む化学物質が利用される可能性があるため、安全性評価を継続することは重要である。また、金属ナノ粒子については、今後もリスク評価を継続することが重要であると考えており、ZnO₂ ナノ粒子をヒトケラチノサイトにはばく露させ、放出される細胞外小胞を分離・精製し、解析をはじめた。

2. 亜鉛欠乏の脾臓 Th2 リンパ球への影響と IL-4 投与及び亜鉛補充の効果

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おり、亜鉛欠乏を生じることで免疫機能を低下させることが指摘されている。先行研究において、Th2 リンパ球の転写因子 GATA-3（Zn フィンガータンパク）とインターロイキン（IL）-4 の発現が低下することで M2 マクロファージが減少し、炎症反応が増強することを明らかにした。そこで我々は、亜鉛欠乏ラットに IL-4 腹腔内投与または亜鉛補充を行うことにより炎症反応の増強が改善する検討した。その結果、亜鉛欠乏食ラットに IL-4 投与または亜鉛補充を行うことで、M2 マクロファージ数が増加し、炎症反応を改善することが明らかとなった。

3. ダイオキシン毒性の発現機序解明

ダイオキシンが胎仔期および授乳期のマウスに引き起こす水腎症について、前者は水尿管症を併発し発症に cPLA₂α が関与しないこと、後者に水尿管症が併発せず発症の原因は cPLA₂α 依存的に生じる PGE₂ 合成系亢進であることを明らかにした。また、ダイオキシン曝露がマウスに引き起こす脂肪肝について cPLA₂α が発症に寄与することを発見した。これらの結果からダイオキシン毒性の仲介因子として cPLA₂α が重要な役割を果たすことが判明した。

4. 食品成分によるがん細胞の増殖抑制効果についての研究

発がん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。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の併用によるヒト大腸がん由来 HT-29 細胞に対する細胞増殖抑制効果増強の分子機構として、p21 と p27 の発現誘導を伴う細胞周期 G1 期停止とカスパーゼ依存的な内在性経路を介したアポトーシス誘導の関与を明らかにした。

5. 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、ヒト肝がん由来細胞株である HepG2 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 ATP-binding cassette transporters A1（ABCA1）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。

6. 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では高い環境圧力下で作業を行い、減圧を経て大気圧へ復帰する。これら一連の環境圧力変化が生体に及ぼす影響は、減圧ストレスと呼ばれ、減圧症発症のリスク要因と考えられているが、指標となるバイオマーカーは無い。我々は、減圧後に体内で認められる気泡と唾液中のヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の動態を用いて減圧ストレスを客観的に評価し、減圧ストレスの効果的な低減方法について研究を行っている。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. うつ病発症者に早期受診を促すメッセージの開発と評価

うつ病発症者に早期受診を促すメッセージを考案し、全国35～45歳男女約2,000名にアンケート調査を実施した。メッセージがもたらす効果はメッセージの内容だけでなく、受け手の状況によって異なること、イラストやカラーなどのデザインがメッセージを利用する意思や感情的反応を高め、メッセージがもたらす効果に影響する可能性があることが明らかになった。

2. 2型糖尿病患者の合併症リスク：受診間

HbA1c・収縮期血圧（SBP）変動の複合効果
HbA1cとSBPの変動は微量アルブミン尿出現の有意な予測因子であった。HbA1c変動は平均SBPが正常時に網膜症発症を予測したが、SBP変動は網膜症に関連しなかった。HbA1c変動とSBP変動は相加的に、HbA1c変動と平均SBPは相乗的に心血管疾患発症リスクを高めることが示唆された。血糖・血圧値及びそれら変動は互いに影響を及ぼし合い、合併症を引き起こすと考えられる。

3. 異食症に対するポラプレジンクの効果

従来から異食症と亜鉛欠乏との関連が指摘されているが、亜鉛補充療法の効果は十分に検証されていない。ポラプレジンクは亜鉛とL-カルノシンからなる錯体であり、両成分はともに摂食行動の調整に関与する。このことから、異食症に対するポラプレジンクの有効性を検証する臨床試験を実施した。

4. 過食症に対するポラプレジンクの効果

ポラプレジンクを構成する亜鉛とL-カルノシンはともに摂食行動の調整に関与する。過食性障害または閾値下の過食性障害に対してポラプレジンクが奏効した3症例を経験した。この知見をもとに、過食性障害または神経性過食症を有する患者を対象に、ポラプレジンクの有効性を検証する臨床試験を実施した。

5. 業務に起因する脳・心臓疾患および精神障害・自殺（過労死等）の実態分析

わが国における過労死等の実態とその背景要因を検討するため、過去5年間の過労死等の労災認定事案および地方公務員（教員、警察官など）の公務災害認定事案データベースを作成・分析した。業種・職種により労災認定要件を満たす出来事の該当状況は大きく異なり、業種・職種の特性を考慮した対策の重要性が示唆された。

6. 臨床調査個人票を用いた難病の疫学研究

神経線維腫症1型（NF1）の新規登録患者の臨床

調査個人票データを用い、患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行った。過去十数年に亘るわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度などの経年的変化を明らかにするため、更新登録患者の情報も含めての解析を行う予定である。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、コース社会医学Ⅱ、コース臨床基礎医学のユニット「中毒学」、「腫瘍学Ⅰ」、「感染症総論」、コース医療情報・EBMⅢのユニット「医学統計学Ⅱ演習」、コース臨床医学Ⅱ（新）のユニット「食品衛生」、「産業保健」、「予防医学」の講義・実習を担当した。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、ダイオキシン毒性の発現機序、食品成分によるがん細胞の増殖抑制機構、ヒ素のコレステロール代謝に及ぼす影響、高気圧作業における減圧ストレスなどについて行われた。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。

疫学研究については、メンタル不調に関するヘルスコミュニケーション、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、過重労働と健康障害、難病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) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (1 Natl Defense Med Coll), Hano H, Yanagisawa H. Fluoride potentiates tubulointerstitial nephropathy caused by unilateral ureteral obstruction. *Toxicology* 2017; 392: 106-18.
- 2) Kido T, Sugaya C¹⁾, Yanagisawa H, Sugita-Konishi Y, Itai K, Tsunoda M¹⁾ (1 Natl Defense Med Coll). The effects on renal function, in Institute of Cancer Research-derived glomerulonephritis (ICGN) mice, of

- the subacute administration of the fluoride ion in drinking water. *Fluoride* 2017; 50(1 Pt 2): 161-74.
- 3) Sakae K, Yanagisawa H. Zinc-L-carnosine complex (polaprezinc) for the treatment of binge eating: three case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37(6): 734-6.
 - 4) Fujisawa N¹⁾, Yoshioka W, Yanagisawa H, Tohyama C¹⁾ (¹ Univ Tokyo). Roles of cytosolic phospholipase A2 α in reproductive and systemic toxicities in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed mice. *Arch Toxicol* 2018; 92(2): 789-801.
 - 5) Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujioka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6): 4799-805.
 - 6) Yamamoto M¹⁾, Doi H¹⁾, Yamamoto K¹⁾, Watanabe K¹⁾ (¹ Showa Pharmaceutical Univ), Sato T (Tokyo Univ Sci), Suka M, Nakayama T (Kyoto Univ), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Adaptation of the European-Commission-recommended user testing method to patient medication information leaflets in Japan. *Drug Health Patient Saf* 2017; 9: 39-63.
 - 7) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Perceived effectiveness rating scales applied to insomnia help-seeking messages for middle-aged Japanese people: a validity and reliability study. *Environ Health Prev Med* 2017; 22(1): 69.
 - 8) Takao T¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Iwamoto Y¹⁾ (¹ Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 15-23.
 - 9) Yamauchi T, Yoshikawa T¹⁾, Sasaki T¹⁾, Matsumoto S¹⁾, Takahashi M¹⁾ (¹ Natl Inst Occupational Safety Health), Suka M, Yanagisawa H. Cerebrovascular/cardiovascular diseases and mental disorders due to overwork and work-related stress among local public employees in Japan. *Ind Health* 2018; 56(1): 85-91.
 - 10) Snowdon J (Sydney Med Sch), Zhong B (Taipei City Hosp), Chen YY (Huazhong Univ Sci Tech), Yamauchi T. A longitudinal comparison of age patterns and rates of suicide in Hong Kong, Taiwan and Japan and two Western countries. *Asian J Psychiatr* 2018; 31: 15-20.
 - 11) Yamauchi T, Yoshikawa T¹⁾, Takamoto M¹⁾, Sasaki T¹⁾, Matsumoto S¹⁾, Kayashima K¹⁾, Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare), Takahashi M¹⁾ (¹ Natl Inst Occupational Safety Health). Overwork-related disorders in Japan: recent trends and development of a national policy to promote preventive measures. *Ind Health* 2017; 55(3): 293-302.
 - 12) Yamauchi T, Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare), Hirokawa S (Tokyo Metropolitan Univ), Oba Y (Seirei Christopher Univ), Koh E (St Vincent's Hosp). An educational program for nursing and social work students using artwork created by people with mental health problems. *Int J Ment Health Addiction* 2017; 15(3): 503-13.
- ## II. 総 説
- 1) 柳澤裕之. 生活習慣への介入と合併症進展予防微量元素(亜鉛)と生活習慣病. *Diabetes Update* 2017; 6(1): 51-2.
 - 2) 柳澤裕之, 木戸尊将. 血清亜鉛濃度と高血圧 コホート研究から得られた新知見. *血圧* 2017; 24(8): 526-7.
 - 3) 柳澤裕之, 榮 兼作, 木戸尊将, 高尾淑子, 須賀万智. 生活習慣への介入と合併症進展予防微量元素(亜鉛)と生活習慣病. *糖尿合併* 2017; 31(2): 151-4.
 - 4) 柳澤裕之, 須賀万智, 石井義脩. 【環境による健康リスク】 環境汚染による健康障害事例日本化学工業六価クロム事件(江東区). *日医師会誌* 2017; 146(特別2): S316-7.
 - 5) 木戸尊将, 柳澤裕之. 文献紹介 ナノ素材と間質性肺炎. *産業医ジャーナル* 2017; 40(6): 83-7.
 - 6) 山内貴史, 竹島 正(川崎市精神保健福祉センター), 須賀万智, 柳澤裕之. 【グローバル化と臨床精神医学】 グローバリゼーションと自殺予防対策. *臨精医* 2018; 47(2): 155-62.
 - 7) 柳澤裕之, 山内貴史, 須賀万智. 【定期健診 活用法】 知っていますか? 健康診断結果の正しい見方. *安全と健康* 2018; 69(3): 228-33.
- ## III. 学会発表
- 1) 柳澤裕之. (特別講演: 日本医師会認定産業医制度 産業医学研修会) 産業化学物質とそのリスクアセスメント. 第58回日本人間ドック学会学術大会. さいたま, 8月.
 - 2) 柳澤裕之. (基調講演) 産業保健近未来図. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
 - 3) 柳澤裕之. (基調講演) 産業保健近未来図パートII. 日本産業衛生学会関東地方会第278回例会. 高崎, 9月.
 - 4) 柳澤裕之. (シンポジウム16: 産業衛生と睡眠の間

- 題)働き方と睡眠-労働時間との関わり. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜, 6月.
- 5) 木戸尊将, 笠井辰也, 梅田ゆみ, 妹尾秀樹, 齋藤美佐江, 相磯成俊, 福島昭治, 柳澤裕之. (ポスター) 多層カーボンナノチューブ全身吸入暴露試験: 暴露回数による脾臓の炎症反応の検討. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 6) Kido T, Ishiwata K, Yogosawa S, Yoshioka W, Tsunoda M, Suka M, Yanagisawa H. (Poster) Mechanism of inflammatory response and the effect of IL-4 on Th2 lymphocytes derived from the spleen of Zn-deficient rats. Society of Toxicology's 57th Annual Meeting and ToxExpo. San Antonio, Mar.
- 7) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之, 三浦 卓¹⁾, 森野利哉¹⁾, 山崎 洋¹⁾ (¹⁾ ジオテック. (口頭) 高所大深度ヘリウム潜水作業における減圧症リスクの評価. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 8) 与五沢真吾. (シンポジウム6: 働く人の栄養学~健康増進と健康寿命の延伸) 食品成分によるがん予防の可能性. 第90回日本産業衛生学会. 5月, 東京.
- 9) 榮 兼作, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 過食症に対するボラブレジンクの効果. 第28回日本微量元素学会学術集会. 仙台, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2017; 28(2): 95]
- 10) 内匠正太(鹿児島女子短期大), 木戸尊将, 関 良子, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏における Sirt1 の役割. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 11) 吉岡 亘, 木戸尊将, 与五沢真吾, 須賀万智, 池上雅博, 柳澤裕之. (ポスター) 炭酸リチウムが引き起こす尿濃縮障害を伴う水腎症. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 12) 須賀万智, 三輪祐一¹⁾, 小野良樹¹⁾ (¹⁾ 東京都予防医学協会), 柳澤裕之. (口頭) 生活習慣改善の行動変容ステージからみた職場の健康づくり対策の課題. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 13) 須賀万智. (シンポジウム16: 産業衛生と睡眠の問題) 日本の労働災害の現状. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜, 6月.
- 14) Suka M, Yamauchi T, Sugimori H, Yanagisawa H. (Oral) Comparison of help-seeking intentions for physical and psychological symptoms among Japanese adults. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE 2017). Saitama, Aug.
- 15) Suenaga R¹⁾, Suka M, Hirao T (Kagawa Univ), Ikai H¹⁾, Hidaka I¹⁾, Sakaida I¹⁾, Ishida H¹⁾ (¹⁾ Yamaguchi Univ). (Poster) Cost-effectiveness of treatment strategies initiated at different stages of liver fibrosis for Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 20th Annual European Congress. Glasgow, Nov.
- 16) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹⁾ Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Poster) Time-to-effect relationship between HbA1c and the risks of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 77th Scientific Sessions. San Diego, June. [Diabetes 2017; 66(Suppl.1): A430-1]
- 17) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 小核試験法および染色体異常試験法による酸化アルミニウムナノ粒子と酸化セリウムナノ粒子の変異原性評価. 第88回日本衛生学会学術総会. 東京, 3月. [日衛誌 2018; 73(第88回学術総会講演集号): S276]
- 18) Yamauchi T, Takamoto M¹⁾, Sasaki T¹⁾, Yoshikawa T¹⁾, Kayashima K¹⁾, Matsumoto S¹⁾, Takahashi M¹⁾ (¹⁾ Natl Inst Occupational Safety Health). (Poster) Characteristics of overwork-related mental disorders and suicide among compensated cases of young employees in Japan since 2010. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE 2017). Saitama, Aug.
- 19) Takai M (Saitama Med Univ), Kawamoto S¹⁾, Yamauchi T, Kawano K¹⁾ (¹⁾ Ritsumeikan Univ), Kodaka M (Sophia Univ), Fukunaga T (Tokyo Med Examiner's Office), Matsumoto T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare). (Poster) Exploration of support needs for bereaved family shortly after suicide: the psychological autopsy study in Japan. 29th IASP (International Association for Suicide Prevention) World Congress. Kuching, July.
- 20) Kodaka M (Sophia Univ), Matsumoto T¹⁾, Takai M (Saitama Med Univ), Yamauchi T, Kawamoto S (Ritsumeikan Univ), Kikuchi M¹⁾, Tachimori H¹⁾ (¹⁾ Natl Ctr Neurology Psychiatry), Katsumata Y (Niigata Pref Univ), Shirakawa N (Yokohama City), Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare). (Poster) Suicide risk among individuals who verbally express their own death: a case-control psychological autopsy study in Japan. 29th IASP (International Association for Suicide Prevention) World Congress. Kuching, July.

IV. 著 書

- 1) テコム編集委員会編, 柳澤裕之, 佐藤富美子 (東北

大), 福本正勝 (長岡福祉協会), 石井美智子 (i・OH 研究所) 編集協力. みるみるナーシング: 健康支援と社会保障制度 2018-2019. 東京: テコム, 2017.

- 2) 衛生学公衆衛生学教育協議会編. 衛生・公衆衛生学用語集. 第2版. 東京: 衛生学公衆衛生学教育協議会, 2018.
- 3) 須賀万智監修. 保健と福祉 成人保健と健康増進. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる 2018-2019. 東京: メディックメディア, 2018. p.178-97.
- 4) 柳澤裕之監修. 保健と福祉 産業保健. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる 2018-2019. 東京: メディックメディア, 2018. p.344-401.
- 5) 高尾淑子¹⁾. IV. 合併症の検査・治療・療養指導 COLUMN: 血糖の変動, HbA1c の変動と合併症の関係, COLUMN: 日本で行われた大規模臨床試験. 岩本安彦¹⁾²⁾ (² 東京女子医科大) 監修, 吉田洋子¹⁾ (¹ 朝日生命成人病研究所) 編. これが知りたかった! 糖尿病診療・療養指導 Q&A. 東京: 中山書店, 2017. p.160-1, 226-7.

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

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 浴槽内死亡例におけるアクロレインと各マーカー値

本邦では浴槽内での死亡例が多く, その一因は一過性脳虚血発作が関与しているという説がある。脳梗塞患者で上昇すると言われている血漿中蛋白質抱合アクロレイン (PC-Acro) やポリアミノオキシターゼ (SMO, AcPAO 等) や他のマーカーを, 当講座剖検例のうち浴槽内死亡例 (n=10) と対照群で測定した。分析の結果, 両群間で各値に有意差はなかった。浴槽内死亡の機序に脳虚血は関与しないという以外に, 症例数が少ない, 死後変化による増減の可能性がある等の理由で有意差が生じなかった可能性があるため, 症例数を増やし, 死後経過時間と各値の変移を検討する必要がある。

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, 旧ソビエト連邦地域および南方地域で収集された戦没者の遺骨の身元特定を 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. X 染色体 Short tandem repeat (X-STR) の検出と解析

血縁鑑定に有用とされる X-STR において, 新しい Locus の検出を行った。検出された X-STR の配列構造を解析し, 個体群での Allele (対立遺伝子) の出現頻度を調査することで, 個人識別に適応可能であるかを統計学的数値から検討した。また検出した X-STR locus を INSD (the International Nucleotide Sequence Databases: 国際塩基配列データベース) へ登録し, 近接して存在する X-STR locus との連鎖した関係性の調査を行った。

3. 水棲微生物のメタゲノム解析

環境中に存在する微生物ゲノム DNA を一度に抽出し, 網羅的に解析する手法としてメタゲノム解析が報告されている。これにより従来検出できない難