

thesis. Nat Metab 2019; 1(2): 261-75.

- 2) Takeuchi T, Tamura M, Ishiwata K, Hamasaki M, Hamano S, Arata Y, Hatanaka T. Galectin-2 suppresses nematode development by binding to the invertebrate-specific galactose $\beta$ 1-4fucose glyco-epitope. Glycobiology 2019; 29(6): 504-12.
- 3) Pillai MR, Mihi B, Ishiwata K, Nakamura K, Sakuragi N, Finkelstein DB, McGargill MA, Nakayama T, Ayabe T, Coleman ML, Bix M. Myc-induced nuclear antigen constrains a latent intestinal epithelial cell-intrinsic anthelmintic pathway. PLoS One 2019; 14(2): e0211244.
- 4) Hoshina T, Horino T, Saiki E, Aonuma H, Sawaki K, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Shimizu A, Hosaka Y, Kato T, Sato F, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S, Kanuka H. Seroprevalence and associated factors of toxoplasma gondii among HIV-infected patients in Tokyo: a cross sectional study. J Infect Chemother 2019; 26(1): 33-7.
- 5) Hoshina T, Fukumoto S, Aonuma H, Saiki E, Hori S, Kanuka H. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in wild sika deer in Japan. Parasitol Int 2019; 71: 76-9.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 嘉穂洋陸. 寄生虫感染モデルマラリア温故知新. 第8回実験動物科学シンポジウム東京, 10月.
- 2) 石渡賢治. 腸管寄生虫症. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 3) 青沼宏佳, 櫻井達也, Badolo A, 嘉穂洋陸. ウイルス媒介蚊のゼノモニタリングを指向したvDNA-LAMP法の開発. 第12回LAMP研究会. 東京, 1月.
- 4) 佐久間知佐子, 嘉穂洋陸. (Poster) The role of Transient-receptor-potential-like (TRPL) in blood sucking behavior of *Aedes aegypti*. 日本比較生理生化学会第41回東京大会. 東京, 11月.
- 5) 佐久間知佐子, 嘉穂洋陸. (口頭) 蚊の吸血を正と負に制御する味覚受容機構の解明. 第64回応用動物昆虫学会大会. 名古屋, 3月. (みなし開催)
- 6) Ichimura H, Sakuma C, Kanuka H. Transgenerational effects on antibacterial immunity by inducing short-term blood host adaptation of yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. Integrated Insect Immunology: Controlling Infections (Jacques Monod Conference). Roscoff, June.

## 環境保健医学講座

講座担当教授：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
教 授：須賀 万智	疫学, 予防医学
講 師：山内 貴史	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. 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を製造する工場で肺障害が多発した。当該物質ならびに有機合成化合物の粉じん吸入による肺障害は報告例がなかったことから、労災疾病臨床研究事業費補助金を受け、実験と疫学の両面から検証する研究を実施した。ラットを用いた曝露試験と定期健康診断結果の後方視的分析を行い、当該物質を日常的に高濃度に吸入しつづけたことによって肺障害が生じたことを支持する結果を得た。

#### Ⅱ. 実験医学

##### 1. 透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いた PAMAM dendrimer 曝露影響の分析

分岐構造を持つ樹状高分子である PAMAM dendrimer ethylenediamine core (dendrimer) が小核誘発作用を有することを明らかにしてきた。本年は、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) に小核を誘発する条件で dendrimer を曝露し分析した。その結果、細胞の内部構造の変化および付着等の影響は TEM を用いた分析では観られなかった。

##### 2. エネルギー分散形 X 線分析装置 (EDS) による細胞内の元素分析

酸化アルミニウムナノ粒子 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )、酸化セリウムナノ粒子 ( $\text{CeO}_2$ )、酸化亜鉛ナノ粒子 ( $\text{ZnO}$ ) を各々曝露した CHL/IU について、TEM および走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて、細胞内への取り込みと付着の有無等を分析した。また、EDS による細

胞内元素分析を行った。 $\text{Al}_2\text{O}_3$  および  $\text{CeO}_2$  について、SEM により細胞内部での局在が観られた。さらに、EDS を用いた分析の結果、細胞内の局在部位においてアルミニウムおよびセリウム等の元素の存在が確認できた。一方、 $\text{ZnO}$  については、ROS の増加が検出され細胞が酸化ストレスを受けていると考えられたが、 $\text{Zn}^{2+}$  の細胞内局在は同定されなかった。また EDS による細胞内元素分析においても亜鉛の局在は同定されなかった。

### 3. 金属酸化物ナノ粒子の解析

$\text{ZnO}$  ナノ粒子をヒトケラチノサイトに曝露させ、放出される細胞外小胞について解析している。SDS-PAGE によりタンパク質成分を解析したところ、分子量 80-90kD 付近に  $\text{ZnO}$  ナノ粒子曝露細胞由来 EV 特異的なバンドが観察された。これをビッキングし、質量分析計で分析すると、ケラチン 1 や 10 などの分化型ケラチンがヒットしたため、現在  $\text{ZnO}$  ナノ粒子がヒトケラチノサイトに対して細胞分化を誘導する可能性について検討している。

### 4. 細胞外分泌小胞 (Extracellular vesicles: EV) の細胞移動能に与える影響の解析

細胞外分泌小胞は環境の変化に応じて細胞から分泌される組成が変化し、細胞間の情報伝達に関与すると考えられている。ヒト大腸がん由来 HT29 細胞が放出する EV が、ヒトの正常細胞である HaCaT の移動能に及ぼす影響をスクラッチアッセイにより調べたところ、移動能の抑制が観察された。この効果は抗がん剤のエトポシドで処理した HT29 細胞が放出する EV ではみられなかった。それぞれの EV の成分を比較解析し、クラスリン重鎖がエトポシドで処理した HT29 細胞が放出する EV 中で増加していることが判明した。

### 5. 芳香族炭化水素受容体活性化が引き起こすフォスホリパーゼ A2 発現誘導

芳香族炭化水素受容体 AhR はフォスホリパーゼ cPLA2a を介して生体に影響を及ぼすことが判明していた。同様の役割を担うフォスホリパーゼ A2 が存在するか探索し、Pnpla7, Pnpla2, Pla2g7 は cPLA2a と同様の発現パターンを示すことが明らかになった。cPLA2a 欠損を相補すると考えられるフォスホリパーゼは見つからなかった。

### 6. 亜鉛欠乏症における胸腺萎縮に関する機序

日本人の食生活の変化・偏りにより必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。亜鉛欠乏症の生体影響として胸腺萎縮が報告されているが、その機序は解明されていない。そこで、亜鉛欠乏症の胸腺萎縮（脂肪化）の機序を解明するために、脂肪染

色、脂肪化関連遺伝子 (PPAR- $\gamma$ )、胸腺細胞の分化に伴う遺伝子 (IL-7, SCF, TSLP) を検討した。その結果、亜鉛欠乏ラットの胸腺は脂肪化が進んだ影響で胸腺細胞 (DN2~DN4) を成熟させる IL-7 の発現が減少し、 $\text{CD4}^+$ ; $\text{CD8}^-$  細胞を増加させることが示唆された。

### 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ィルス 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。

## Ⅲ. 疫学・EBM・調査・情報処理

### 1. 過重労働と業務上の事故に関する疫学研究

労働者 3 万人を対象とした 1 年間のフォローアップ調査を実施した。週当たり労働時間が 61 時間以上、抑うつ傾向あり、およびヒヤリハット経験ありの者は有意に多くのフォローアップ期間中の事故を報告した。労働時間の抑制、抑うつ傾向のある労働者に対する気づきと適切な対応、およびヒヤリハット事例の集積・共有などにより、業務中の事故を未然に予防できる可能性が示唆された。

### 2. 臨床調査個人票を用いた難病の疫学研究

指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2004~2013 年度の神経線維腫症 2 型 (NF2) の新規申請患者のうち就労・就学世代について、社会的非自立生活状態に関わる要因を分析した。NF2 患者の 8 割は社会的に自立した状態を保持できている一方、半身麻痺、失明、難聴などが社会的自立を妨げていることが明らかになった。

### 3. 異食症および過食症に対するボラブレジンクの効果

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。ボラブレジンクは亜鉛と 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、異食症に対するボラブレジンクの有効性を検証する臨床試験を実施した。また、ボラブ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ことから、過食性障害または神経性過食症を有する患者を対象に、

ポラブレジンクの有効性を検証する臨床試験を実施した。

#### 5. 糖尿病合併症発症に対するレガシー効果の解析

リアルワールドの2型糖尿病患者において、糖尿病合併症発症に対するレガシー効果の大きさと持続時間を後ろ向きコホート研究にて解析した。レガシー効果は15～20年で消失することが示唆され、その効果は糖尿病網膜症が最大であり、次に糖尿病性腎臓病が続き、心血管疾患が最も小さかった。合併症予防には14～19年間にわたる継続的な血糖管理が必要と考えられるが、細小血管症に対しては、特に過去10年間の血糖管理が重要である。

#### 6. 2型糖尿病患者における食後高血糖の糖尿病網膜症発症に与える影響

実臨床下の2型糖尿病患者において、糖尿病網膜症発症に対する外来受診時の食後高血糖の影響を長期縦断研究にて評価した。さらに、その影響がHbA1c値および年齢により異なるかを調べた。朝食後および昼食後1～2時間の血糖値を食後高血糖の指標として用いた。外来受診時の食後高血糖は、年齢およびHbA1c値と独立して網膜症発症リスクとなり得るが、HbA1c < 7.0%群および60歳未満群において、より強く関連する可能性が考えられた。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

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「Evidence-based clinical practiceⅠ」、コース臨床医学Ⅱのユニット「食品衛生・食中毒」、「産業保健・職業病」、「予防医学」の講義・実習を担当した。講義については出席をモニタリングし、開講当初は比較的高い出席率であり、次第に減少して10%程度になることを確認している。実習は、学生からのアンケート回答を参考にして内容の改善を図ってきた。実習を効率化するとともに、実習に意見書作成を盛り込むなど内容の充実化を実現した。

#### 2. 研究

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者に肺障害が発症したとの報告を受け、労災疾病臨床研究事業費補助金による研究を実施した。この研究では実験と疫学の両面から検証し成果を得た。

労災疾病臨床研究に加えて、実験的研究と疫学研究の2つ大きな枠組みの中で研究活動を行った。実

験的研究としては、金属酸化物ナノ粒子や分枝構造を持つ樹状高分子の変異原性、必須微量元素である亜鉛が欠乏することで生じる胸腺委縮の機序、芳香族炭化水素類曝露による毒性発現の機序、細胞に対する外来異物が及ぼす影響と細胞外分泌小胞の関係の解明、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が上がっている。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た。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Responses to persuasive messages encouraging professional help seeking for depression: comparison between individuals with and without psychological distress. *Environ Health Prev Med* 2019; 24(1): 29.
- 2) NCD Risk Factor Collaboration. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019; 569(7755): 260-4.
- 3) Futagawa Y, Yanaga K, Kosuge T, Suka M, Isaji S, Hirano S, Murakami Y, Yamamoto M, Yamaue H. Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction including liver cirrhosis: results of a retrospective multicenter study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(7): 310-24.
- 4) Yoshida S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Akasu T, Saruta M, Okamoto M, Kitamura H, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Sugiyama H, Koido S. Clinical significance of tumor-infiltrating T cells and programmed death ligand-1 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2019; 37(9): 463-77.
- 5) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Persuasive messages can be more effective when repeated: a comparative survey for assessing depression help-seeking messages in Japanese adults. *Patient Educ Couns* 2020; 103(4): 811-8. Epub 2019 Nov 13.
- 6) Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H. Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. *Orphanet J Rare Dis* 2019;

14(1): 166.

- 7) Yamauchi T, Sasaki T, Takahashi K, Umezaki S, Takahashi M, Yoshikawa T, Suka M, Yanagisawa H. Long working hours, sleep-related problems, and near-misses/injuries in industrial settings using a nationally representative sample of workers in Japan. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219657.
- 8) Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. Help-seeking behavior and psychological distress by age in a nationally representative sample of Japanese employees. *J Epidemiol* 2019; 30(6): 237-43. Epub 2019 May 18.
- 9) Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Analysis of the duration and extent of the legacy effect in patients with type 2 diabetes: a real-world longitudinal study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(8): 516-22.
- 10) Takao T, Takahashi K, Yoshida Y, Kushiya A, Onishi Y, Tahara T, Shimmei A, Kikuchi T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y, Kasuga M. Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type 2 diabetes: an analysis using real-world long-term follow-up data. *J Diabetes Investig* 2019 Dec 7. [Epub ahead of print]

## II. 総 説

- 1) 柳澤裕之, 木戸尊将, 山内貴史, 吉岡 亘, 大越裕人, 須賀万智. 【生活習慣病予防に向けた栄養素機能】微量元素(亜鉛)と生活習慣病. *医と薬学* 2019; 76(11): 1623-27.
- 2) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. 微量元素とサプリ. *腎臓内科* 2020; 11(2): 203-9.
- 3) 望月 徹. 圧気土木作業における酸素の利用. *日臨高気圧酸素潜水医学会誌* 2019; 16(1): 25-37.
- 4) 山内貴史, 須賀万智, 大越裕人, 柳澤裕之. 福祉の現場から 若年労働者におけるメンタルヘルス・自殺と援助希求行動. *地域ケア* 2019; 21(13): 88-91.
- 5) 山内貴史, 竹島 正, 須賀万智, 柳澤裕之. 自殺統計の質の向上と、それを活用しての自殺対策の発展「自殺死亡率は本当に減少しているのか」という問いに、公的統計は答えることができるのか. *自殺予防と危機介入* 2019; 39(1): 41-4.
- 6) 与五沢真吾, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 職業性ばく露と細胞外分泌小胞 エクソソームを中心として. *産業医ジャーナル* 2019; 42(5): 100-3.
- 7) 木戸尊将, 石渡賢治, 須賀万智, 柳澤裕之. 日本から発信されたサイエンス No.16 亜鉛欠乏ラットの

脾臓における Th2 細胞-M2 マクロファージ経路を介した炎症反応増強の機序. *消化器サイエンス* 2019; 3(2): 105-8.

## III. 学会発表

- 1) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. (Poster) Age-specific prevalence trends of overweight, underweight, hypercholesterolemia, and anemia over the decade 2007-2017 in Japanese female workers. 18th World Congress of the Academy of Human Reproduction. Dublin, Apr.
- 2) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. (Poster) Effectiveness of visual messages to promote help-seeking for depression. MEDINFO 2019. Lyon, Aug.
- 3) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之. (口頭) うつ病発症者の受診促進をめざしたメッセージの開発と評価: 繰り返し発信の有効性. 第78回日本公衆衛生学会総会. 高知, 10月.
- 4) 須賀万智, 柳澤裕之, 石川智久, 丸毛啓史. (口頭) 大学附属病院における治療と仕事の両立支援の導入と展開: 東京慈恵会医科大学の取り組み. 第57回日本医療・病院管理学会学術総会. 新潟, 11月.
- 5) Suka M, Kido T, Yamauchi T, Morimoto Y, Mochizuki S, Murata M, Yoshioka W, Yanagisawa H. Epidemiological and experimental studies on a new incident of lung diseases in Japanese workers handling carbomer powders. SOT (Society of Toxicology) 59th Annual Meeting and ToxExpo. Anaheim, Mar. (Virtual Meeting)
- 6) 須賀万智, 木戸尊将, 山内貴史, 森本泰夫, 望月慎一, 村田 克, 柳澤裕之. (口頭) 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物取扱作業者に発生した呼吸器疾患に関する検討. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 7) Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. (Poster) Help-seeking behavior and psychological distress among private and public employees in Japan: a large cross-sectional study using a nationally representative sample of the Japanese population. The 29th China-Korea-Japan Conference on Occupational Health. Nanjing, Apr.
- 8) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 国民生活基礎調査におけるわが国の労働者の援助希求行動と心理的苦痛. 第43回日本自殺予防学会総会. 名古屋, 9月.
- 9) 山内貴史, 佐々木 毅, 高橋邦彦, 梅崎重夫, 高橋正也, 吉川 徹, 須賀万智, 大越裕人, 柳澤裕之. (ポスター) 長時間労働・睡眠問題と事故・ヒヤリハット: 多項ロジスティックモデルを用いた分析. 第30



回日本疫学会学術総会. 京都, 2月.

- 10) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. (口頭) 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 11) 山内貴史, 竹島 正, 植木美津枝, 橋本貢河, 廣田菜津子, 井原一成, 大越裕人, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 2009年以降の川崎市における自殺死亡者の行政区別の特徴. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 12) 与五沢真吾, 岩本武夫, 柳澤裕之. (口頭) 酸化亜鉛ナノ粒子曝露によりヒト角化細胞より放出される細胞外分泌小胞の解析. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 13) 吉岡 亘, 遠山千春, 柳澤裕之. (口頭) ダイオキシン類が引き起こす胎児期・授乳期水腎症の病態と原因遺伝子の解明. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 14) 吉岡 亘, 大越裕人, 木戸尊將, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏食がラットの肝臓に及ぼす影響. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 15) Kido T, Hachisuka E, Suka M, Tsunoda M, Yanagisawa H. Effects of IL-4 administration or zinc supplementation on thymic fat in zinc-deficient rats. SOT (Society of Toxicology) 59th Annual Meeting and ToxExpo. Anahaime, Mar. (Virtual Meeting)
- 16) 木戸尊將, 吉井ひなの, 吉岡 亘, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛欠乏症における胸腺萎縮に関する機序－IL-4投与と亜鉛補充の効果－. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 北九州, 9月
- 17) 木戸尊將, 蜂須賀英梨, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛過剰摂取による尿管閉塞性腎症進展の機序に対するロサルタンカリウムの効果. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 18) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) CHL/IU細胞を用いた金属酸化物ナノ粒子の変異原性に関する検討. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 19) 蜂須賀英梨, 木戸尊將, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛過剰摂取の赤血球膜脆弱性に対する影響. 第90回日本衛生学会学術総会. 岩手, 3月. (誌上開催)
- 20) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之. (口頭) ドップラー気泡検知法を用いた圧気潜函作業のサポート. 第54回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 6月.

福永龍繁, 村上義孝, 安村誠司, 柳澤裕之, 山本秀樹, 横田裕行, 吉池信男監修. 公衆衛生がみえる2020-2021. 東京: メディックメディア, 2020.

#### IV. 著 書

- 1) 医療情報科学研究所編, 安藤雄一, 石川雅俊, 今村知明, 大磯義一郎, 大嶽浩司, 岡本悦司, 尾崎米厚, 小澤 温, 尾島俊之, 兼板佳孝, 川上憲人, 小風 暁, 小橋 元, 須賀万智, 高宮有介, 竹鼻ゆかり, 西浦 博,