

# 若手研究者の会 企画 1

## 若手が切り開く衛生学研究 ～ シンポジウム2022 ～

座長：岡村 和幸（国立環境研究所）、人見 敏明（聖マリアンナ医科大学）

### — 開催趣旨 —

日本衛生学会若手研究者の会では、若手研究者の活性化（交流促進と自由闊達な発言を促すこと）を目的として、自由集会、若手によるポスターセッション、シンポジウムを学術総会において開催してきました。

今年度の若手研究者の会で、日本衛生学会の若手研究者の研究生活に役立つ企画や活動を行うべく、メーリングリスト登録者を対象にアンケート調査を実施しました。その結果、興味のある研究やシンポジウムのテーマとして、「環境因子による健康影響」、「がん」、「ナノマテリアル」、「予防医学」といった項目が挙げられました。また、アンケート回答者の7割以上が、若手研究者の会で共同研究ができる人材探しを期待していると答えました。このアンケート調査結果を受けて、今年度は上記のテーマに該当する研究を行っている若手研究者および、共同研究ニーズに対応して、申請により利用が可能なヒトのデータセットを用いて研究を行っている研究者を集め、シンポジウムを行うこととしました。

今回は、下記の6名のシンポジストに講演いただきます。

- 1) 大和田 賢（東海大学）  
「低酸素環境下でのがん進展予防法の開発」
- 2) 岡村 和幸（国立環境研究所）  
「細胞老化に着目した無機ヒ素曝露による肝癌発症メカニズムの検討」
- 3) 宮山 貴光（東京女子医科大学）  
「銀ナノ粒子による細胞死の誘導メカニズム」
- 4) 林 知里（兵庫県立大学）  
「二卵性男女ペアを解析に含めた双生児法(sex limitation modeling) ～表現型にみる遺伝・環境要因への性差の影響～」
- 5) 橋本 日向子（大阪大学）  
「双生児を対象とした食事調査を踏まえた、HbA1cに影響するエピゲノム要因の解析」
- 6) 相場 俊樹（量子科学技術研究開発機構）  
「QST メディカルバンクの現状と今後ー求む共同利用者ー」

本企画を通して、日本衛生学会の若手研究者の研究発展につながる新たな共同研究が生まれる機会となることを期待しています。

若手研究者の会はアットホームな雰囲気と和気藹々とやっています。初めての学生さんも研究を始めたばかりの研究者の方々も同年代の友達づくりや、大御所の先生には中々聞きづらい実験や解析、その他（研究費や論文執筆、留学や私生活に至るまで）の細かいことを相談に参加してみませんか？もちろん、普段から衛生学会に参加されている先生方も、純粹に若手の将来の成長を促そうという趣旨にご賛同頂ければ、年齢での若手の制限はなく、どなたでも参加可能です。

是非皆さまの積極的なご参加をお待ちしております。

シンポジウム後は引き続き若手研究者交流会、若手研究者の会定期会合が開催されます（若手研究者の会企画2）。

## 若手研究者の会 企画 1

## YSCM1-01 低酸素環境下でのがん進展予防法の開発

おおわだ さとし  
大和田 賢

(東海大学・医学部・衛生学公衆衛生学)

がん組織は、がん細胞の活発な増殖能のため不均一な血管網となる。酸素や栄養は血流を通じて、がん組織に供給される。従って、がん組織は慢性的に低酸素・低栄養環境に曝露される。低酸素環境下でがん細胞が適応するメカニズムとして、転写因子である Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) の安定化が惹起されることが非常に重要である。安定化した HIF-1 は下流に 800 以上のターゲット遺伝子の発現を制御しており、がん組織での HIF-1 の発現が高いと予後不良である。その理由として、HIF-1 を介して、血管新生の亢進、放射線感受性低下や運動・浸潤能の亢進といった悪性形質の獲得をする。加えて、低酸素環境下では、既存の抗がん剤の効果が著しく減弱する。そのため、低酸素環境下でのがん進展予防法の開発のために、二つのアプローチが重要であると考えている。一つ目は、(1) がん細胞がどのように低酸素環境に適応しているのか解明すること 二つ目は (2) 新たな抗がん候補薬の探索を行うことである。近年、低酸素環境下で HIF-1 依存的なオートファジーの活性化が起こることが報告された。オートファジーとは、細胞内成分が二重の膜によって周囲から隔離された後でリソソーム酵素によって消化される細胞内浄化機構である。低酸素環境という過酷なストレス下で誘導されるオートファジーは、傷ついた細胞小器官やたんぱく質を適切に処理する細胞内品質管理を行い低酸素適応に寄与している可能性が考えられた。極めて過酷な低酸素環境下で傷ついたオルガネラやたんぱく質を、オートファジーのシステムを巧みに駆使することで低酸素環境に適応することは非常に理にかなったシステムであると考えられる。本研究では、(1) 低酸素環境適応におけるオートファジーの役割と治療標的としての有用性を明らかにすることを目的とした。現在、低酸素環境により誘導されるオートファジーはアポトーシスを抑制していることを示し、この経路の遮断が低酸素適応に対する魅力的な治療ターゲットになる可能性を見出している。更に、(2) 低酸素環境を標的とした新たな抗がん候補化合物の探索も行っている。FDA (アメリカ食品医薬品局) 認可の化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行い、いくつかのヒット化合物が得られている。本シンポジウムでは、上述した二つのアプローチから、低酸素環境下でのがん進展予防法について紹介したい。

## YSCM1-02 細胞老化に着目した無機ヒ素曝露による肝癌発症メカニズムの検討

おかむら かずゆき  
岡村 和幸

(国環研・リ健領域)

天然由来の環境化学物質である無機ヒ素 (以下ヒ素) は井戸水等への混入を介して慢性ヒ素中毒をひきおこす。慢性ヒ素中毒の症状として皮膚・肺・肝臓などの癌が知られているが、ヒ素による発癌メカニズムは未解明である。ヒ素による発癌の特徴として、長期の潜伏期間を持つこと、たとえ曝露を中止しても後発的に癌を発症することが報告されている。私はヒ素による発癌のメカニズムとして細胞老化に着目し研究を行っている。細胞老化は不可逆的な増殖の抑制で定義され、環境化学物質曝露などのストレスにより誘導される。老化した細胞は自身の増殖が不可逆的に停止するため、短期的には発癌抑制に働くと考えられるが、長期的には逆に発癌促進に関与することが知られている。具体的には、老化した細胞が senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれるマトリックスメタロプロテアーゼ等を分泌する現象を亢進することによって、周囲の細胞を刺激し発癌を促進する。

当研究室ではこれまでに、*in vivo*, *in vitro* 両面からヒ素が誘導する肝癌発症メカニズムを検討してきた。*in vivo* 研究では、雄で後発的に肝臓に自然発癌が起こる系統である C3H マウスを用いて研究を行っている。この動物実験モデルでは妊娠期 8 日から 18 日目に亜ヒ酸ナトリウムを含む水を自由飲水させることによって、生まれてきた仔の雄 (F1)、さらに孫世代 (F2) の雄において肝腫瘍の発症頻度が増加する。この F1、F2 の肝臓組織を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、ヒ素曝露群の F1、F2 の肝腫瘍組織において細胞老化マーカーおよび SASP 因子の発現増加が認められた。一方で、F1 と F2 で細胞老化の誘導機序は異なる可能性が示された。

*in vitro* 研究では、特に線維芽細胞の細胞老化が上皮細胞の発癌を促進させることが報告されていることから、肝臓の線維芽細胞である肝星細胞の細胞株を用いて検討を行った。その結果、肝星細胞へのヒ素曝露によって、細胞老化の様々な特徴が観察され、SASP 因子の発現が増加していた。また、培地からヒ素を除いた後にも細胞老化の形質は維持されていた。さらに、wound healing アッセイの結果、ヒ素曝露により細胞老化が誘導された肝星細胞の調整培地は、ヒト肝癌細胞株の遊走能を増加させることが明らかになった。このことからヒ素曝露により誘導された肝星細胞の細胞老化は、SASP 因子の増加を介して肝発癌を促進する可能性が示された。

以上の結果から、ヒ素による肝発癌には細胞老化が重要な役割を果たす可能性が示された。今後は、ヒ素曝露中止後も形質が維持される老化細胞を選択的に除去するためのターゲット分子を明らかにし、潜伏期間中に老化細胞を除去することでヒ素による発癌を予防出来る可能性を追求していきたい。

## 若手研究者の会 企画1

## YSCM1-03 銀ナノ粒子による細胞死の誘導メカニズム

みややま たかみつ  
宮山 貴光

(東京女子医科大学・医学部・衛生学公衆衛生学(環境・産業医学分野))

ナノ粒子を抗がん剤として応用しようとする試み、すなわち、ナノメディケーションの構築に期待が寄せられている。種々のナノ粒子の中で銀ナノ粒子は抗菌性を有することから、生体に適用する際、病原微生物のコンタミネーションを軽減することができる。我々は、わが国および世界のがん種別死亡者数第1位として未だ治療が困難とされている肺がんに着目し、銀ナノ粒子による肺がん細胞の細胞死誘導メカニズムの全容解明に取り組んできた。生理的なオートファジーの進行過程において、リソソームの活性、オートファゴソーム膜を供与する小胞体、オートファゴソーム/リソソームの膜融合は、いずれもオートファジーの最終段階であるタンパク質分解に必須のイベントであり、これらの過程に銀ナノ粒子の細胞死を誘導するターゲットが存在すると想定されている。これまで、ヒト、マウス、ラット由来の培養肺がん細胞を用いて、銀ナノ粒子による細胞死を解析した結果、肺がん細胞に取り込まれた銀ナノ粒子は、リソソームに蓄積し、内腔のpHを上昇させ、オートファジーの最終段階であるタンパク質分解の機能を破綻することで、細胞死を誘導することを明らかにした。さらに、上述の細胞死誘導メカニズムを調節する機構に着目し、リソソームのマスターレギュレーターであるTFEB (transcription factor EB) およびオートファジーのネガティブレギュレーターとして注目されているRubicon (Run domain protein as Beclin 1 interacting and cysteine-rich containing) の発現が銀ナノ粒子による細胞死に応答する可能性も示唆される。本研究では、リソソーム破綻、ERストレス/オートファジー破綻、TFEBおよびRubiconの発現調節破綻を介した銀ナノ粒子の細胞死誘導メカニズムについて紹介する。

## 参考文献

1. Miyayama, T., Arai, Y., Hirano S., Health effects of silver nanoparticles and silver ion, *Biological Effects of Fibrous and Particulate Substances*, 1, chapter 7, p137-147, editors, Otsuki, T., Yoshioka, Y., Holian, A., Springer, 2016
2. Miyayama, T., Matsuoka, M., Involvement of lysosomal dysfunction in silver nanoparticle-induced cellular damage in A549 human lung alveolar epithelial cells. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11, p1-6, 2016
3. Miyayama, T., Fujiki, K., Matsuoka, M., Silver nanoparticles induce lysosomal-autophagic defects and decreased expression of transcription factor EB in A549 human lung adenocarcinoma cells. *Toxicology in Vitro*, 46, p148-154, 2018
4. 宮山 貴光、松岡 雅人、銀ナノ粒子による肺がん細胞のプログラム細胞死、*細胞*、53、p46-47、編集委員、岡野 栄之、望月 眞弓、西村 栄美、三浦 正幸、阿形 清和、2021

## YSCM1-04 二卵性男女ペアを含めた双生児法～表現型にみる遺伝・環境要因への性差の影響～

はやし ちさと  
林 知里

(兵庫県立大学・地域ケア開発研究所)

双生児法は、多群の母集団を同時に扱う(多母集団の)共分散構造分析であり、一卵性双生児と二卵性双生児のデータを同時に用いる。一卵性/二卵性を区別するのは、2つの固定母数のみ(一卵性は1.0、二卵性は0.5)である。そのため、複雑なモデルの識別が可能となる。共分散構造分析は、観測変数のみならず、直接は観測できない潜在変数を扱うことができる。また、データに合わせて、固有のモデルを構成し、検証することができるという強みがある。行動遺伝学の分野では、双生児のデータの特性をいかしたモデル(ACEモデル: A = 相加的遺伝要因、C = 共有環境要因、E = 非共有環境要因)を創造し、双生児法として用いてきた。分析には、OpenMxが用いられることが多い(Rパッケージから利用可能)。Sex limitation modelは、一卵性/二卵性同性ペアのみならず、二卵性男女ペアも分析対象とする点が従来モデルと異なる。二卵性男女ペアを分析に含めることで、遺伝・環境要因における性差の影響を検討することができる。また、遺伝要因を質的/量的な影響として区別できるところにも特徴がある。遺伝要因の質的な影響とは、男女の表現型の違いに異なる遺伝子が影響しているという仮定であり、量的な影響とは、男女の表現型に同一遺伝子の影響があるが、その影響の程度の差に違いがあると仮定するものである。質的な遺伝要因が男女間で同一と仮定するcommon effects modelのモデル適合度と男女間に遺伝要因の同一制約を仮定しないfull sex limitation modelのモデル適合度の比較、また、量的な遺伝要因が男女間で同一と仮定するscalar effects modelのモデル適合度と質的な遺伝要因が男女間で同一と仮定するcommon effects modelのモデル適合度の比較などにより、遺伝・環境要因における性差の影響の検討が可能となる。

## 若手研究者の会 企画1

## YSCM1-05 一卵性双生児を対象とした食事調査を踏まえたHbA1c値に影響するエピゲノム因子の解析

はしもと ひなこ  
橋本 日向子

(大阪大学・院・医・保健学・病態情報科学講座)

## 【目的】

一卵性双生児を対象としたツインリサーチは環境因子に着目した研究において極めて有用な方法である。臨床検査項目は疾患の原因と疾患との間にある中間形質であり、疾患の診断やモニタリングに重要な役割を果たす。本研究では、生活習慣病の1つである糖尿病を診断する際に用いられ、過去2-3か月の血糖コントロールを反映するHbA1cに着目した。これまでも多くの研究で2型糖尿病と遺伝因子および環境因子の関連は報告されてきたが、同一の遺伝背景をもつ集団における環境因子の解明は容易ではなかった。そこで、遺伝背景が同一である一卵性双生児ペアを対象として、HbA1c値に影響を及ぼす環境因子を調べることが目的とし、中でもエピゲノム因子であるCpGメチル化領域のメチル化率やそれらのメチル化感受性に関連する遺伝因子を解析した。

## 【方法】

大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンターに登録されている一卵性双生児285組570人を対象とした。HbA1cはラテックス凝集比濁法を用いて測定した。SNPはIllumina HumanOmni5 Beadchipを用いて解析後にQCおよびimputationを行ったものを使用した。DNAメチル化率はIllumina Infinium Human Methylation450 BeadchipおよびInfinium Methylation EPIC BeadChipを用いて解析した。また、簡易型自記式食事歴法質問票BDHQ(brief-type self-administered diet history questionnaire)を用いて対象者の過去1か月間の食事から得られる各栄養素摂取量の推定値を算出した。

食事調査より各栄養素摂取量とHbA1c値の関連性を検討し、年齢、性別、Hb、BMIに加えて、HbA1cに影響を及ぼすと考えられる栄養素でHbA1c値を調整後、高値一致ペア、低値一致ペア、不一致ペアと定義した。(解析1)不一致ペアにおいてpaired t-testを用いてペア内のメチル化率の差を解析した。

(解析2)高値一致ペアと低値一致ペア、一致ペアと不一致ペアのそれぞれ2群間について、ロジスティック回帰分析でGWASを行い、HbA1cに影響する遺伝因子と、HbA1cに対し環境因子に感受性を持つような遺伝背景を調べた。

(解析3)不一致ペアに特異的な遺伝因子をもつ個体のみを対象としてHbA1cに感受性のあるエピゲノム因子をpaired t-testを用いて解析した。

## 【結果】

(解析1)HbA1c値に影響を及ぼすCpG部位が複数示唆された。

(解析2)HbA1c値に影響を及ぼすSNPは特定されなかったが、DNAメチル化率に感受性をもつSNPが複数示唆された。

(解析3)解析2で関連が示唆された遺伝背景をもつ個体においてHbA1cに感受性のあるエピゲノム因子が複数示唆された。

## 【考察】

HbA1c値に影響を及ぼすと考えられるCpG部位が複数特定され、その中には糖尿病との関連が報告されている遺伝子上のCpG部位があった。解析2で関連が示唆されたSNPはHbA1c値に影響を及ぼす遺伝因子である可能性が考えられるが、先行研究で糖尿病との関連は報告されていなかった。解析3より遺伝的な背景を考慮した上で、HbA1c値に影響を及ぼすエピゲノム因子が示唆された。

## 【結語】

双生児研究法の有用性を活用してHbA1cに及ぼすゲノム・エピゲノム因子を明らかにした。

## YSCM1-06 QSTメディカルデータバンクの現状と今後—求む共同利用者—

あいば としき  
相場 俊樹

(量子科学技術研究開発機構)

量子科学技術研究開発機構(QST)のQST病院は本邦では7箇所しかない重粒子線治療施設を有する先駆者として好成績を示す傍ら、その患者の診療情報や血液などの臨床資試料を基礎生物学的観点から解析した研究に活用する包括的研究利用体制としてメディカルデータバンク(MDB)を構築してきた。その資試料は、2022年7月31日現在、前立腺がん、骨軟部腫瘍、膀胱がん、大腸がんなど10以上のがん種、計3088人分集積保管されており、これを活用した研究が遂行されている。具体的には、膀胱がん及び前立腺がんの罹患者血液のマーカー探索や重粒子線治療適応難治性骨軟部肉腫の早期発見及び局所制御に資するバイオマーカー探索などが遂行中であり、前者では、がん患者で健常者とメチル化レベルが異なるCpGが見出されている。また現行MDBでは血液試料は治療前採血のみであるが、治療後の血液は治療効果や副作用を科学的に判断予測するための材料として有益である。そこでパイロット研究として、MDBが収集している膀胱がん患者治療前試料と追加採取した治療後血液試料を解析することで、有効な治療評価に資するバイオマーカーの探索を実施している。その結果膀胱がん患者で、治療効果を早期から評価することに貢献するマーカー候補を見出した。今後、解析数を増やすことで早期発見及び局所制御に資するバイオマーカーが確立されると期待される。また、今後この研究を発展拡張させ、重粒子線治療前後の血液試料ペアも新たな研究資源とするMDB体制を整え、QSTの量子医科学研究の促進も目指している。そこでまず特定の癌を対象に研究者からの要望に応じ支援する試料収集体制を構築することを検討している。そこでご要望頂けると幸いです。

一方放射線により腫瘍発症率が増加することが動物実験や疫学調査で報告されており、QST病院でも放射線治療による二次がんの疑いがある方も来院されている。そこでMDBの臨床検体での検証を念頭に、放射線でがん発症が増加することが報告されているモデル動物の血液を解析し、ヒト血中の放射線誘発がんマーカー候補を探索した。そしてモデル動物の血液で放射線誘発がんマーカー候補を見出した。今後この血液マーカー候補を手掛かりにMDBの臨床検体での検証を進めていく計画である。このように衛生学的観点から臨床検体での検証を行う研究などにおいてもこのMDB試料の利用価値は高いと考えている。最後にMDB試料の提供はQST外の施設との共同研究として可能であり、共同利用してくださる研究者を募集中である。私を含めた機構各研究者またはMDB利用委員会(mdbriyou@qst.go.jp)までぜひともご連絡頂けると幸いです。

演者略歴

**YSCM1-01 大和田 賢 (おおわだ さとし)**

東海大学・医学部・衛生学公衆衛生学

【略歴】

2008年3月 早稲田大学人間科学部卒業  
2013年6月 東京大学大学院新領域創成科学研究科 修了  
2013年7月 東京理科大学生命医科学研究所 博士研究員  
2015年7月 東海大学医学部衛生学公衆衛生学 特任助教  
2017年4月 同 助教  
2022年4月 同 講師現在に至る



**YSCM1-02 岡村 和幸 (おかむら かずゆき)**

国立研究開発法人 国立環境研究所

【略歴】

2009年4月 東京理科大学 理学部第一部 物理学科 卒業  
2011年3月 筑波大学大学院 生命環境科学研究科 環境科学専攻 博士前期課程 修了  
2014年3月 筑波大学大学院 生命環境科学研究科 持続環境学専攻 博士後期課程 修了、博士 (環境学)  
2014年4月 国立環境研究所 環境健康研究センター 特別研究員  
2015年4月 国立環境研究所 環境健康研究センター 研究テーマ型任期付研究員  
2016年4月 国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 研究テーマ型任期付研究員  
2020年4月 国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 病態分子解析研究室 主任研究員  
2021年4月 国立環境研究所 環境リスク・健康研究領域 病態分子解析研究室 主任研究員  
現在に至る

**YSCM1-03 宮山 貴光 (みややま たかみつ)**

東京女子医科大学・医学部・衛生学公衆衛生学 (環境・産業医学分野)

【略歴】

2009年、千葉大学大学院・医学薬学府・博士課程修了。博士 (医薬学)。大学院在学中、米国・デューク大学医療センター研究留学。大学院修了後、日本学術振興会・特別研究員PD、国立環境研究所・特別研究員を経て、2023年現在、東京女子医科大学・医学部・衛生学公衆衛生学 (環境・産業医学分野) 助教。



## YSCM1-04 林 知里 (はやし ちさと)

兵庫県立大学・地域ケア開発研究所

### 【略歴】

2001年 大阪大学医学部保健学科卒業

2006年 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程 (総合ヘルスプロモーション科学講座) 修了

2012年 大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター特任講師 (常勤)

2013年 大阪市立大学大学院看護学研究科/医学部 准教授

2019年 兵庫県立大学地域ケア開発研究所 教授

## YSCM1-05 橋本 日向子 (はしもと ひなこ)

大阪大学・院・医・保健学・病態情報科学講座

### 【略歴】

2021年 近畿大学薬学部創薬科学科 卒業

現在 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士前期課程在学中

## YSCM1-06 相場 俊樹 (あいば としき)

量子科学技術研究開発機構

### 【略歴】

2014年東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻博士課程を単位取得満期退学。博士 (医学)。2014年同大学医学系研究科健康環境医工学部門の特任研究員、2017年量子科学技術研究開発機構(QST)放射線影響研究部技術員を経て、2022年9月より同機構重粒子線治療研究部及びメディカルデータバンク (MDB) 室の研究員として、QSTのMDBを活用した研究に従事。